

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出版

(19) 世界的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 8 月 23 日 (73.08.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/60819 A1

(31) 国際特許分類: C07D 413/12, 261/14, 273/03, 413/04, 413/10, A61K 31/422, 31/42, 31/423, 31/4439, 31/5377, 31/497, A61P 43/00, 9/10, 35/00, 29/00, 13/12, 35/04, 23/00

(21) 国際出願番号:

PCT/JP01/01173

(72) 発明者: および  
発明者/出願人 (米国についてのみ): 上野哲寛 (UENO, Akihiko) (JP/JP), 本橋良治 (NAGAO, Ryoji) (JP/JP), 渡辺 哲子 (WATANABE, Tomoko) (JP/JP), 本田真典 (MIDA, Masao) (JP/JP), 八木幹生 (YAKI, Masao) (JP/JP), 宇野 1259 群馬県高崎市白旗町 3 番 2 号 群馬県立総合研究センター 薬学研究所内 Gunma (JP)

(22) 国際公開日:

2001 年 2 月 19 日 (19.02.2001)

(29) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権主張:

特願 2000-41922 2000 年 2 月 18 日 (18.02.2000) JP

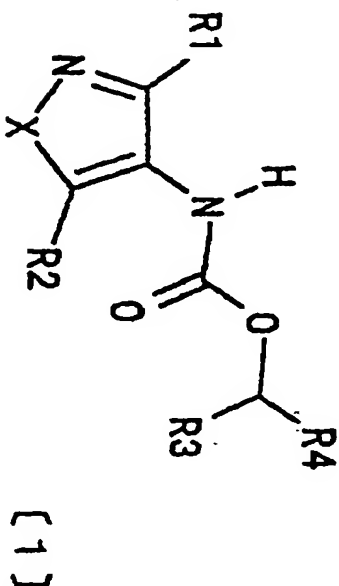
(74) 代理人: 平本和雄, 外 (HRAKI, Yumiko et al); 〒105-0001 東京都港区虎ノ門一丁目 17 番 1 号 虎ノ門 5 階 エル・エフ・トーヨー (JP)

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 麒麟 麦酒株式会社 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA)

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CZ, CU, DE, DK, DM, DZ, ES, FI, GB, GR, GU, HK, IL, IN, JP, KE, KR, KG, KP, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MC, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PK, PL, PT, RU, SA, SG, SI, SK, SL, ST, SV, TD, TH, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(54) Title: NOVEL ISOXAZOLE AND THIAZOLE COMPOUNDS AND USE THEREOF AS DRUGS

(54) 発明の名称: 新規イソキサゾール及びチアゾール化合物、並びにその医薬としての使用



(57) Abstract: Novel isoxazole and thiazole compounds of the general formula [1] and salts thereof, and use of both as excellent pyrophosphatidic acid (LPA) receptor antagonists, wherein R1 and R2 are each optionally substituted alkyl or the like; R4 is a group selected from the group consisting of (i) phenyl, (ii) 1, and heterocyclic groups which may be substituted, (iii) optionally substituted alkyl, and (iv) optionally substituted alkenyl; and X is oxygen or sulfur, with the proviso that R3 and R4 together with the carbon atom to which they are bonded may form a cyclic structure and that when R3 is hydrogen, R4 is a group exclusive of methyl.

[発明者]

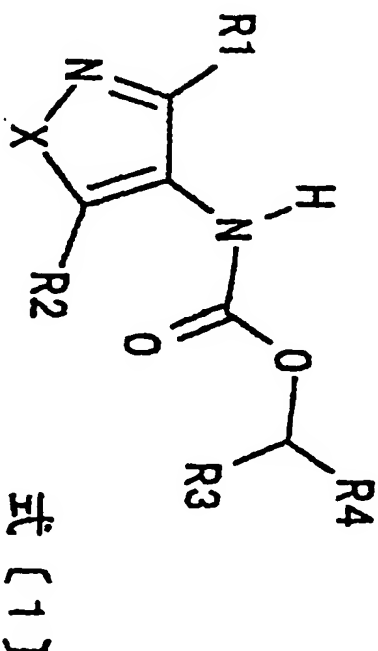
WO 01/60819 A1



出願公開番号: 国際特許条約第 2 条第 2 項に基づいて公開された国際出版

(84) 指定国 (広域): AR, BO, BR, CA, CH, CN, CU, DE, DK, DM, DZ, ES, FI, GB, GR, GU, HK, IL, IN, JP, KE, KR, KG, KP, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MC, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PK, PL, PT, RU, SA, SG, SI, SK, SL, ST, SV, TD, TH, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(87) 要約: 2-文字コード及び他の情報については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと特許のガイダンスノート」を参照。



式 [1]

[式中、R1及びR2は、置換基を有してもよいアルキル基等を表し; R3は、水素原子等を表し; R4は、(I)置換基を有してもよい、フェニル基、アリール基、あるいは複素環式基、(II)置換あるいは無置換のアルケニル基からなる群から選択される基を表し; Xは、酸素原子あるいは硫黄原子を表し; 但し、R3とR4は、それらが結合している炭素原子と一緒になって環構造を形成してもよい、また、R3が水素原子である場合、R4がメチル基を除く基を表す。]で表されるの新規イソキサゾールおよびチアゾール化合物またはその塩、並びに、優れたリノホスファチジン酸(LPA)受容体拮抗作用を有する医薬としての使用に関する。

## 明 細 書

新規イソキサゾール及びチアゾール化合物、並びにその医薬としての使用

## 技術分野

本発明は、新規イソキサゾールおよびチアゾール化合物(以下アゾール化合物と称する)またはその塩に関する。本発明のアゾール化合物は、リゾホスファチン酸 (LPA: lysophosphatidic acid) 受容体拮抗剤、並びに、細胞増殖性疾患、炎症性疾患、腎疾患、および癌あるいは末梢神経障害の治療剤または予防剤として有用である。

## 背景技術

リゾホスファチン酸 (LPA) は生体内にごく微量存在する生理活性リゾリン脂質で、血小板を始めとする種々の細胞がサイトカインなど生理活性物質により刺激された時に産生遊離される(J. Biol. Chem. 270: 12949 (1995); J. Biol. Chem. 267: 10988 (1992))。従って、炎症部位や出血部位などではLPAの濃度が高まっているものと考えられている。実際に血清中には2~20 $\mu$ MのLPAが含まれていることが明らかとなっており、脳内出血モデルでは脳脊髄液中のLPA濃度が3 $\mu$ M程度にまで上昇することも報告されている(J. Neurochem. 67: 2300 (1996))。さらに最近になってヒトの動脈硬化病変部位でのLPAの濃度が上昇していることも報告されている(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 6931 (1999))。また、腹腔内播種性卵巣癌患者の腹水中および多発性骨髄腫患者の血中LPA濃度が上昇しているという報告もある(Lipids 34: 17 (1999); Gynecol. Oncol. 98: 71 (364))。一方、LPAの作用点に関してはこれまでは不明であったが、最近になってLPA特異的細胞受容体がクローニングされ(Biochem. Biophys. Res. Commun. 231: 619 (1997))、LPAによる種々の作用、例えば細胞増殖作用、遊走浸潤能亢進作用、血小板凝集作用などは、細胞受容体を介していることが明らかになってきている。細胞増殖作用に関しては、LPAは平滑筋細胞(Am. J. Physiol. 267: C204 (1994); Atherosclerosis 130: 121 (1997))、腎臓メサンギウム細胞

(Clinical Sci. 96: 431 (1999))、肝臓星細胞(Biochem. Biophys. Res. Commun. 191: 675 (1998))、線維芽細胞(Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 355: 1 (1997))あるいは各種癌細胞などで報告されており、それらの細胞の異常な増殖による病態の悪化に関与することが示唆されている。また、ヒト単系細胞では遊走能の亢進(J. Biol. Chem. 270: 25549 (1995))、線維芽細胞でのNF- $\kappa$ Bの活性化(J. Biol. Chem. 274: 3828 (1999))や細胞表面へのフィブロネクチン結合促進作用(J. Biol. Chem. 274: 27257 (1999); J. Biol. Chem. 268: 23850 (1993))、癌細胞の浸潤促進作用(Biochem. Biophys. Res. Commun. 193: 497 (1993))などが観察されていることから、LPAは神経細胞において神経突起の退縮や細胞死を引き起こすことも報告されており、特に出血時における神経細胞の傷害に関与する可能性も示唆されている(J. Neurochem. 61: 340 (1993); J. Neurochem. 70: 66 (1998))。

かかるLPAにより惹起される細胞活性化を阻害する薬剤は、経皮的冠動脈形成術(PTCA)後の再狭窄、動脈硬化、動脈閉塞症、悪性および良性増殖性疾患、各種炎症性疾患、腎臓疾患、腫瘍細胞の増殖抑制、癌の浸潤転移、脳あるいは末梢神経障害などの予防・治療につながるものと考えられるが、これまでにそのような阻害活性を有する低分子化合物の報告はない。

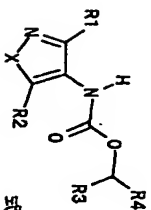
本発明は、優れたLPA受容体拮抗作用を有する新規アゾール化合物、並びにその医薬への使用を提供することを目的とする。

## 発明の概要

本発明者らは、LPAによって惹起される疾患を阻害する新規な薬剤を開発するために鋭意研究した結果、新規アゾール化合物がLPA受容体を介する作用を阻害することを見出し本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は以下のものからなる。

本発明は、第1の組織において、下記の一般式(1)



式 (1)

〔式中、

R1は、置換基を有してもよい、アルキル基、アリール基、複素環式基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、あるいはハロゲン原子を被し；

R2は、置換基を有してもよい、アルキル基、アリール基、複素環式基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、あるいはハロゲン原子を被し；

R3は、水素原子、低級アルキル基あるいはハロゲン化アルキル基を被し；

R4は、(1)置換基を有してもよい、フェニル基、アリール基、あるいは複素環式基、(11)置換あるいは無置換のアルキル基、および(111)置換あるいは無置換のアルケニル基からなる群から選択される基を被し；

Xは、酸基原子あるいは硫黄原子を被し；

但し、R3とR4は、それらが結合している炭素原子と一緒になって5～10員環構造を形成してもよい、また、R3が水素原子である場合、R4がメチル基を除く基を被す。]

で表されるアゾール化合物またはその塩を提供する。

本発明は、上記の式 (1) において、R1が、ハロゲン原子、または(1)アルキルオキシ基、(11)アルキルチオ基、(111)アルキルアミノ基、(1V)シアノ基、(V)ニトロ基、(VI)環状アミノ基、および(VII)ハロゲン原子からなる群から選ばれた置換基を有してもよい低級アルキル基であり；

R2が、(1) ハロゲン原子、

- (11) (1)ヒドロキシ基、(2)チオール基、(3)アミノ基、(4)アルキルオキシ基、(5)アルキルチオ基、(6)アルキルスルフィニル基、(7)アルキルスルホニル基、(8)モノー又はジーアルキルアミノ基、(9)アシルオキシ基、(10)アシルチオ基、

- (11)アシルアミノ基、(12)アリールオキシ基、(13)アリールチオ基、(14)アリールスルフィニル基、(15)アリールスルホニル基、(16)アリールアミノ基、(17)アルキルー又はアリールーアルホニルアミノ基、(18)アルキルー又はアリールーウレイド基、(19)アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニルアミノ基、(20)アルキルアミノー又はアリールアミノーカルボニルオキシ基、(21)カルボキシ基、(22)ニトロ基、(23)複素環式基、(24)シアノ基、(25)環状アミノ基、および(26)ハロゲン原子からなる群から選ばれた置換基を有していてもよい低級アルキル基、

- (111) ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(1V)ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、(V)シクロアルキル基、(VI)アリール基、(VII)アリールオキシ基、(VIII)アシルアミノ基、(IX)アシルオキシ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノー又はジアルキルアミノ基、(XV)アリールアミノ基、(XVI)アルキル又はアリールスルホニルアミノ基、(XVII)アルキルー又はアリールーウレイド基、(XVIII)アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニルアミノ基、(XIX)アルキルアミノー又はアリールアミノーカルボニルオキシ基、(XX)アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カルボキシ基、(XXIII)カルバモイル基、(XXIV)モノー又はジアルキルカルバモイル基、(XXV)環状アミノ基、および(XXVI)アルキル又はアリールスルホニル基からなる群から選ばれた置換基を有していてもよいアリール基または芳香族複素環である、アゾール化合物またはその塩を提供する。

本発明は、上記の式 (1) において、R1が、(1) ハロゲン原子、

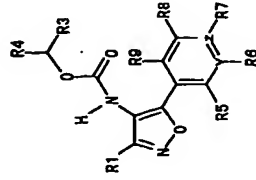
- (11) (1)ヒドロキシ基、(2)チオール基、(3)アミノ基、(4)アルキルオキシ基、(5)アルキルチオ基、(6)アルキルスルフィニル基、(7)アルキルスルホニル基、(8)モノー又はジアルキルアミノ基、(9)アシルオキシ基、(10)アシルチオ基、(11)アシルアミノ基、(12)アリールオキシ基、(13)アリールチオ基、(14)アリールスルフィニル基、(15)アリールスルホニル基、(16)アリールアミノ基、(17)アルキルー又はアリールーアルホニルアミノ基、(18)アルキルー又はアリールーウレイド基、(19)アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニルアミノ基、

(20) アルキルアミノ—又はアリアル—カルボニルオキシ基、(21) カルボキシル基、(22) ニトロ基、(23) 複素環式基、(24) シアノ基、(25) 環状アミノ基、および(26) ハロゲン原子からなる群から選ばれた置換基を有していてもよい低級アルキル基、

(III) ハロゲン化されているアルキルオキシ基、(IV) ハロゲン化されているアルキルチオ基、(V) シクロアルキル基、(VI) アリール基、(VII) アリールオキシ基、(VIII) アシルアミノ基、(IX) アシルオキシ基、(X) ヒドロキシ基、(XI) ニトロ基、(XII) シアノ基、(XIII) アミノ基、(XIV) モノ—又はジ—アルキルアミノ基、(XV) アリールアミノ基、(XVI) アルキル又はアリール—スルホニルアミノ基、(XVII) アルキル—又はアリール—ウレイド基、(XVIII) アルキルオキシ—又はアリールオキシ—カルボニル基、(XIX) アルキルアミノ—又はアリールアミノ—カルボニルオキシ基、(XX) アルキルオキシ—又はアリールオキシ—カルボニル基、(XXI) アシル基、(XXII) カルボキシ基、(XXIII) カルバモイル基、(XXIV) モノ—又はジ—アルカルバモイル基、(XXV) 環状アミノ基、および(XXVI) アルキル又はアリールスルホニル基からなる群から選ばれた置換基を有してよいアリール基または芳香族基を選択であり；

基である、アゾール化合物またはその塩を脱酸素する。 (VII)ハロゲン原子からなる群から選ばれた置換基を有してもよい低級アルキル基、およびアルキルアミノ基、(IV)シアノ基、(V)ニトロ基、(VI)環状アミノ基、およびアルキルオキシ基、(II)アルキルチオ基、(III)  $R_2N$ 基、ハロゲン原子、または(I)アルキルオキシ基、(I)アルキルチオ基、(III)

本發明は、その実施形態において、下記の一様式〔2〕



[式中、R1、R3およびR4は上記と同義であり；

YおよびZはそれぞれ独立に、炭素原子あるいは窒素原子であり：

R5、R6、R7、R8、及びR9はそれぞれ独立に、(I)水素原子、(II)ハロゲン原子、(III)(1)ヒドロキシ基、(2)アミノ基、(3)アルキルオキシ基、(4)アルキルチオ基、(5)アルキルスルフィニル基、(6)アルキルスルホニル基、(7)モノ又はジアルキルアルミノ基、(8)アシルオキシ基、(9)アシルアミノ基、(10)アリールオキシ基、(11)アリールチオ基、(12)アリールスルフィニル基、(13)アリールスルホニル基、(14)アリールアミノ基、(15)アルキル又はアリールスルホニルアミノ基、(16)アルキル又はアリールウレイド基、(17)アルキルオキシ又はアリールオキシカルボニルアミノ基、(18)アルキルアミノ又はアリールアミノカルボニルオキシ基、(19)シアノ基、(20)環状アミノ基、および(21)ハロゲン原子がらなる群から選ばれた置換基を有していてもよい低級アルキル基、(IV)ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(V)シクロアルキル基、(VI)アリール基、(VII)アリールオキシ基、(VIII)アシルアミノ基、(IX)アシルオキシ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノ又はジアルキルアミノ基、(XV)アリールアミノ基、(XVI)アルキル又はアリールスルホニルアミノ基、(XVII)アルキル又はアリールウレイド基、(XVIII)アルキルオキシ又はアリールオキシカルボニルアミノ基、(XIX)アルキルアミノ又はアリールアミノカルボニルオキシ基、(XX)アルキルオキシ又はアリールオキシカルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カルボキシ基、(XXIII)カルボモイル基、(XXIV)モノ又はジアルキルカルボモイル基、(XXV)環状アミノ基、および(XVI)アルキル又はアリールスルホニル基、からなる群から選ばれた基であり、

但し、Yが窒素原子である場合、R6は存在しない、また、Zが窒素原子である場合R7は存在しない。】

で表される、アゾール化合物またはその塩を提供する。

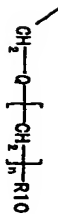
本発明は、上記の式〔2〕において、R1が、メチル基あるいはエチル基であり；

R3が、水素原子、メチル基あるいはトリフルオロメチル基であり；

R4が、(I)ハロゲン原子、(II)ハロゲン化されていてもい低価アルキル基、(III)ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(IV)ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、(V)シクロアルキル基、(VI)アリール基、(VII)アリールオキシ基、(VIII)アシルアミノ基、(IX)アシルオキシ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノー又はジーアルキルアミノ基、(XV)アリアルアミノ基、(XVI)アルキル又はアリアル-スルホニルアミノ基、(XVII)アルキル-又はアリアル-ウレイド基、(XVIII)アルキルオキシ-又はアリアル-カルボニルアミノ基、(XIX)アルキルアミノ-又はアリアル-アルアミノ-カルボニルオキシ基、(XX)アルキルオキシ-又はアリアル-オキシ-カルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カルボキシ基、(XXIII)カルバモイル基、(XXIV)モノー又はジ-アルキルカルバモイル基、(XXV)環状アミノ基、および(XXVI)アルキル又はアリアル-スルホニル基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいフェニル基であり；

YおよびZが炭素原子であり；

R6およびR7の少なくとも一方が、ハロゲン原子、クロロメチル基、ヒドロキシメチル基、シアノ基、トリフルオロメトキシ基、下記式(3)

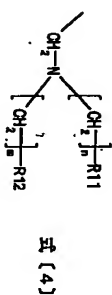


式(3)

[式中、nは0〜5であり；Qは、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、あるいはスルホニル基であり；

R10は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、モノー又はジ-アルキルアミノ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、アルキルオキシ-又はアリアル-オキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノー又はジ-アルキルカルバモイル基、アシル

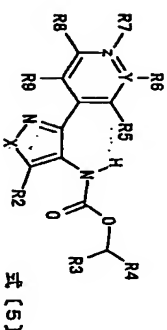
ル基、アリール基、環状アミノ基、およびヘテロ環式基からなる群から選ばれる基である。]で表される基、あるいは、下記式(4)



[式中、nおよびmはそれぞれ0〜5であり；

R11およびR12はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、モノー又はジ-アルキルアミノ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、アルキルオキシ-又はアリアル-カルボニル基、カルバモイル基、モノー又はジ-アルキルカルバモイル基、アシル基、アリール基、環状アミノ基、およびヘテロ環式基からなる群から選ばれる基であるか；あるいは、R11およびR12は一緒になって置換原子以外に、酸素原子または硫黄原子を1〜3個含み5〜9員の複素環式基を形成してもよい、]で表される基である、アゾール化合物またはその塩を提供する。

本発明は、別の実施態様において、下記的一般式(5)



[式中、R2、R3およびR4は、上記と同義であり；

YおよびZはそれぞれ独立に、炭素原子あるいは置換原子であり；

R5、R6、R7、R8、及びR9はそれぞれ独立に、(I)水素原子、(II)ハロゲン原子、

(III) (1) ヒドロキシ基、(2) アミノ基、(3) アルキルオキシ基、(4) アルキルチオ基、(5) アルキルスルフィニル基、(6) アルキルスルホニル基、(7) モノ-又はジ-アルキルアミノ基、(8) アシルオキシ基、(9) アシルアミノ基、(10) アリールオキシ基、(11) アリールチオ基、(12) アリールスルフィニル基、(13) アリールスルホニル基、(14) アリールアミノ基、(15) アルキル-又はアリール-スルホニルアミノ基、(16) アルキル-又はアリール-ウレイド基、(17) アルキルオキシ-又はアリールオキシ-カルボニルアミノ基、(18) アルキルアミノ-又はアリールアミノ-カルボニルオキシ基、(19) シアノ基、(20) 環状アミノ基、および(21) ハロゲン原子からなる群から選ばれた置換基を有していてもよい低級アルキル基、(IV) ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(V) シクロアルキル基、(VI) アリール基、(VII) アリールオキシ基、(VIII) アシルアミノ基、(IX) アシルオキシ基、(X) ヒドロキシ基、(XI) ニトロ基、(XII) シアノ基、(XIII) アミノ基、(XIV) モノ-又はジ-アルキルアミノ基、(XV) アリールアミノ基、(XVI) アルキル-又はアリール-スルホニルアミノ基、(XVII) アルキル-又はアリール-ウレイド基、(XVIII) アルキルオキシ-又はアリールオキシ-カルボニルアミノ基、(XIX) アルキルアミノ-又はアリールアミノ-カルボニルオキシ基、(XX) アルキルオキシ-又はアリールオキシ-カルボニル基、(XXI) アシル基、(XXII) カルボキシ基、(XXIII) カルバモイル基、(XXIV) モノ-又はジ-アルキルカルバモイル基、(XXV) 環状アミノ基、および(XXVI) アルキル-又はアリール-スルホニル基からなる群から選ばれた基であり、

但し、Yが窒素原子である場合、R6は存在しない、また、Zが窒素原子である場合R7は存在しない、]

で表される、アゾール化合物またはその塩を提供する。

本発明は、上記の式〔5〕において、R2が、メチル基あるいはエチル基であり；

R3が、水素原子、メチル基あるいはトリフルオロメチル基であり；

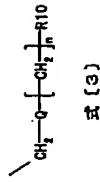
R4が、(I) ハロゲン原子、(II) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、

(III) ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(IV) ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、(V) シクロアルキル基、(VI) アリール基、(VII) アリ

ールオキシ基、(VIII) アシルアミノ基、(IX) アシルオキシ基、(X) ヒドロキシ基、(XI) ニトロ基、(XII) シアノ基、(XIII) アミノ基、(XIV) モノ-又はジ-アルキルアミノ基、(XV) アリールアミノ基、(XVI) アルキル-又はアリール-スルホニルアミノ基、(XVII) アルキル-又はアリール-ウレイド基、(XVIII) アルキルオキシ-又はアリールオキシ-カルボニルアミノ基、(XIX) アルキルアミノ-又はアリールアミノ-カルボニルオキシ基、(XX) アルキルオキシ-又はアリールオキシ-カルボニル基、(XXI) アシル基、(XXII) カルボキシ基、(XXIII) カルバモイル基、(XXIV) モノ-又はジ-アルキルカルバモイル基、(XXV) 環状アミノ基、および(XXVI) アルキル-又はアリール-スルホニル基からなる群から選ばれた置換基を有していてもよいフェニル基であり；

YおよびZがそれぞれ独立に、炭素原子であり；

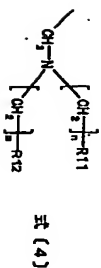
R6あるいはR7の少なくとも一方が、ハロゲン原子、クロロメチル基、ヒドロキシメチル基、シアノ基、トリフルオロメチル基、下記式〔3〕



〔式中、nは0～5であり；

Qは硫黄原子、碲原子、スルフィニル基、あるいはスルホニル基であり；

R10は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、モノ-又はジ-アルキルアミノ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、アルキルオキシ-又はアリールオキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ-又はジ-アルキルカルバモイル基、アシル基、アリール基、環状アミノ基、およびヘテロ環式基からなる群から選ばれた基である。〕で表される基、あるいは、下記式〔4〕



〔式中、nおよびmはそれぞれ0～5であり；

R11およびR12はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、モノー又はジ－アルキルアミノ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、アルキルオキシ－又はアリールオキシ－カルボニル基、カルバモイル基、モノー又はジ－アルキルカルバモイル基、アシル基、アリール基、環状アミノ基、およびヘテロ環式基からなる群から選ばれる基であるか；あるいは、R11およびR12は一緒になって置換原子以外に、酸基原子または硫黄原子を1～3個含み5～9員の複素環式基を形成してもよい。〕で表される基である、アゾール化合物またはその塩を提供する。

本発明は、上記の式 (2) または式 (5) において、R4が、(I)ハロゲン原子、(II)ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(III)ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(IV)ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、(VII)アシルアミノ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノー又はジ－アルキルアミノ基、(XX)アルキルオキシ－又はアリールオキシ－カルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カルボキシ基および、(XXV)環状アミノ基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基である、アゾール化合物またはその塩を提供する。

：本発明は、上記の式 (2) または式 (5) において、R4が、無置換フェニル、2－クロロフェニル、2－フロモフェニルあるいは2－フルオロフェニルである、アゾール化合物またはその塩を提供する。

本発明は、第2の態様において、上記の新規アゾール化合物またはその塩を有効成分として含有するリゾホスファチジン酸 (LPA) 受容体拮抗剤を提供する。

本発明は、第3の態様において、上記の新規アゾール化合物またはその塩を有効成分として含有する細胞増殖性疾患の治療剤または予防剤を提供する。

本発明は、第4の態様において、上記の新規アゾール化合物またはその塩を有効成分として含有する炎症性疾患の治療剤または予防剤を提供する。

本発明は、第5の態様において、上記の新規アゾール化合物またはその塩を有効成分として含有する腫瘍疾患の治療剤または予防剤を提供する。

本発明は、第6の態様において、上記の新規アゾール化合物またはその塩を有効成分として含有する脳あるいは末梢神経障害の治療剤または予防剤を提供する。

本発明は、第7の態様において、上記の新規アゾール化合物またはその塩を有効成分として含有する動脈閉塞症の治療剤または予防剤を提供する。

本発明は、第7の態様において、上記の新規アゾール化合物またはその塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤を提供する。

#### 図面の簡単な説明

図1(A～J)は、化合物103～化合物169 (後記実施例103～169中) の構造を示す。

図2 (A、B) は、LPAによる培養細胞の増殖に対する化合物115の抑制作用を示す。図2Aはヒト腫瘍細胞に対する抑制を示し、図2Bはヒト卵巣細胞に対する抑制を示す。

#### 発明の詳細な説明

本明細書中で使用する「置換基を有してもよい」とは、該当する基が置換基を有していてもよいし、あるいは置換基を有していなくてもよいことを意味する。また、「ハロゲン化されていてもよい」とは、該当する基が少なくとも1個のハロゲン原子によって置換されていてもよいし、あるいは置換されていなくてもよいことを意味する。

本明細書中で使用する本発明に関わるハロゲン原子、種々の基および置換基は、以下のものを例示できるが、それらに限定されない。

ハロゲン原子には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子が含まれる。

アルキル基には、たとえば、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプタ

ル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシルおよびエイコシルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の $C_{14}$ アルキル基が含まれる。

シクロアルキル基には、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどの $C_{14}$ シクロアルキル基が含まれる。

アルコキシ基には、たとえば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ、n-ブトキシ、iso-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシおよびオクチルオキシなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の $C_{14}$ アルコキシ基が含まれる。

アリール基には、たとえば、フェニル、トリル、およびナフチル基が含まれる。

アリールオキシ基には、たとえば、フェノキシ、トリルオキシ、ナフチルオキシなどのアリール-O-基が含まれる。

複素環式基には、芳香族複素環式基および非芳香族複素環式基、たとえば、アゼチン、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、インダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、フラザニル、ピロリジン、ピロリニル、イミダゾリジン、イミダゾリニル、ピラゾリジン、ピラゾリニル、ラゾリニル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、チアトリアゾリル、ビリジル、ピラジニル、ビリミジニル、ピリダジニル、ピベリジニル、ピベラジニル、ピラニル、モルホリニル、1,2,4-トリアジニル、ペンゾチエニル、サフトチエニル、ペンゾフリル、イソペンゾフリル、クロメニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フテリジニル、アクリジニル、インククロマニル、クロマニル、インドリニル、イソインドリニル、ペンゾオキサゾリル、トリアゾロビリジル、テトラゾロビリダジニル、テトラゾロピリミジニル、チアゾロビリダジニル、チアアゾロビリダジニル、トリアゾロビリダジニル、ペンズイミダゾリル、ペンズチアゾリル、ペンゾチアアゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、イミダゾ[1,2-b][1,2,4]

トリアジニルおよびキヌクリジニルなどの、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれ少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4〜7員または縮合複素環式基が含まれる。

アシル基には、たとえば、ホルミル基、アセチルもしくはプロピオニルなどの $C_{12}$ アルカノイル基、ベンゾイルもしくはナフトイルなどのアロイル基およびニコチノイル、テノイル、ピロリジノカルボニルもしくはフロイル基などの複素環カルボニル基などのアシル基が含まれる。

モノーまたはジ-アルキルアミノ基には、たとえば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジn-プロピルアミノ、エチルメチルアミノ、メチルn-プロピルアミノ、ブチルエチルアミノなどのモノーまたはジ-直鎖もしくは分枝鎖状 $C_{14}$ アルキルアミノ基が含まれる。

環状アミノ基には、たとえば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1〜3個含んでもよい5〜8員の環状アミノ基、たとえば、ピロリジン基、ピベリジン基、モルホリノ基、イオモルホリノ基などが含まれる。

塩基性アルキル基には、たとえば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチルおよびベンチルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の $C_{14}$ アルキル基などが含まれる。

さらにまた、上記の一般式〔1〕、〔2〕または〔5〕において、R3とR4が、それらが結合している炭素原子と一緒に形成される5〜10員環構造には、たとえば置換基を有してもよい飽和されたもしくは不飽和の単環式または縮合多環式炭化水素基、あるいは、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を含む単環または縮合複素環式基、たとえばシクロヘキセニル基、インダニル基、テトラヒドロナフチル基などが含まれる。

本発明の化合物の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基またはカルボキシ基などの酸性基における塩を挙げることができる。塩基性基における塩としては、たとえば、塩酸、硫酸、硝酸およびリン酸などの硫酸との塩；ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイ



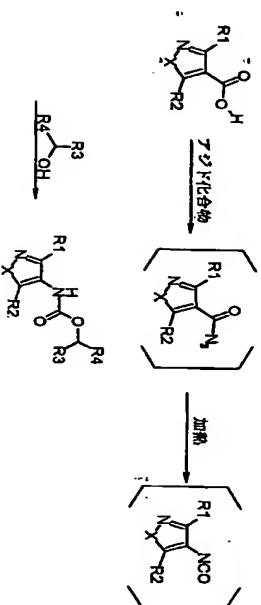
ン酸、クエン酸および酒石酸などの有機カルボン酸との塩；並びにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩を、また、酸性基における塩としては、たとえば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；並びにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N,N-ジメチルアミン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジベンジルアミン、トリジン、ジアニジン、ヒドラジンおよびキニーネなどの含窒素有機塩基との塩などを挙げることができる。本発明の化合物の塩としては、好ましくは、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、スルホン酸および酒石酸などの医薬上許容される塩が挙げられる。

本発明のアゾール化合物の製造法を以下に説明する。

一般式 (1) で表されるアゾール化合物は、以下の反応経路(1)に示す Curtius 転移を利用して、製造することが出来る。

原料である、アゾールカルボン酸を適当な溶媒(例えばトルエン)に溶解させ、アジド化合物(例えばジフェニルアジド)を作用させアゾシアナートとした後、適当なアルコールを作用させカルバメートとする方法である(反応経路(1))。

#### 反応経路 (1)

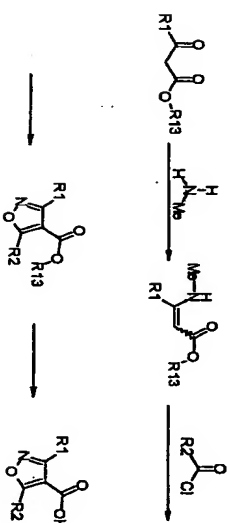


【上記スキーム中、R1、R2、R3およびR4は上記の意味を有する。】

15

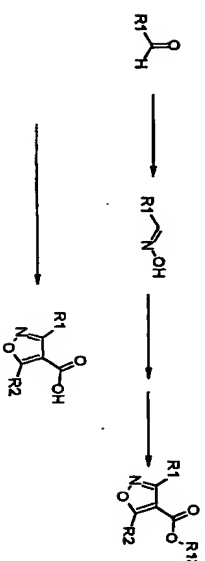
本発明による化合物の合成に必要な出発物質は市販されているか、または下記に示す反応経路(11) (Synthesis, 1994, (9), 898~及び, Heterocycles, 1995, (41), 175~) あるいは、反応経路(111)の常法によって製造できる。

#### 反応経路 (11)



【上記スキーム中、R1およびR2は上記の意味を有する。またR13は直鎖状あるいは分枝鎖状の低級アルキル基を表す。】

#### 反応経路 (111)



【上記スキーム中、R1、R2およびR13は上記の意味を有する。】

本発明の化合物およびその塩はリゾホスファチジン酸 (LPA) 受容体の拮抗剤として有用であり、癌皮的癌動脈形成術 (PTCA) 後の再狭窄、動脈硬化、動脈閉塞症、悪性および良性増殖性疾患、各種炎症性疾患、腎臓疾患、癌細胞の増殖抑制、癌の浸潤転移、脳または末梢神経障害などの予防、治療用の薬剤として優れ

16

た作用を示す。なお、LPAと上記病態との関連については上記の従来の技術の項に引用された文献を参照できる。

本発明の化合物を医薬として使用する場合、通常製剤化に使用される賦形剤、担体および希釈剤などの製剤補助剤を適宜混合してもよく、これらは常法に従って、錠剤、散剤、顆粒剤、丸剤、懸濁剤、カプセル剤、シロップ剤、乳剤、液体製剤、粉体製剤、坐剤、軟膏剤、貼付剤または注射剤などの形態で経口または非経口で投与することができる。また、投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択することができる。通常成人に対しては、経口または非経口（たとえば、注射、点滴、経皮および直腸部位への投与など）的投与により、1日、0.1mg~500mgの範囲で、好ましくは1mg~1000mgの範囲で単回から数回に分けて投与することができる。

上記各種薬剤は、通常の方法により製剤化されるが、たとえば、錠剤、散剤、顆粒剤等の経口用固形製剤の形態に成形するに際しては、担体として、たとえば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、放散カルシウム、カオリン、結晶セルロース、無水第二リン酸カルシウムおよびアルギン酸等の賦形剤；単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、エチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、水およびエタノール等の結合剤；乾燥デンプン、アルギン酸、かんてん末、デンプン、架橋ポリビニルピロリドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウムおよびデンプングリコール酸ナトリウム等の加増剤；ステアリアルアルコール、ステアリン酸、カカオバターおよび水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩およびラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；デンプン、乳糖、カオリン、ペントナイト、無水ケイ酸、含水二酸化ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムおよびコロイド状ケイ酸等の吸収剤；精製タルク、ステアリン酸塩およびポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。

さらに錠剤は、必要に応じ、通常の削皮を施した錠剤、たとえば、糖衣錠、ゼラチン被包錠、胃溶性被覆錠、腸溶性被覆錠および水溶性フィルムコーティング錠とすることができる。

カプセル剤は、上記で例示した各種の担体と混合し、硬質ゼラチンカプセルおよび軟質カプセル等に充填して調製される。

液体製剤は、水性または油性の懸濁液、溶液、シロップおよびエリキシル剤であつてもよく、これらは通常の添加剤を用いて常法に従い、調製される。

坐剤の形態に成形するに際しては、担体として、たとえば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、ラノリン、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライドおよびウイテップゾール（登録商標：ダイナマイトノーベル社）等に適當な吸収促進剤を添加して使用できる。

注射剤の形態に成形するに際しては、担体として、たとえば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、クエン酸、酢酸、リン酸、乳酸、乳酸ナトリウム、硝酸および水酸化ナトリウム等の希釈剤；クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよびリン酸ナトリウム等のpH調整剤および緩衝剤；ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸およびチオ乳酸等の安定化剤等が使用できる。なお、この場合、等張性の溶液を調整するに十分な量の食塩、ブドウ糖、マンニトールまたはグリセリンを医薬製剤中に含有してもよく、通常の溶解補助剤、無痛化剤または局所麻酔剤等を添加してもよい。

軟膏剤、たとえば、ペースト、クリームおよびゲルの形態に調製する際には、通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤および保存剤等が必要に応じて配合され、常法により混合、製剤化される。基剤としては、たとえば、白色ワセリン、ポリエチレン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコンおよびベントナイト等を使用できる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が使用できる。

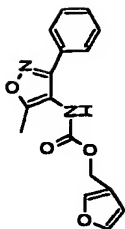
本発明を、下記の実施例を参照しながらさらに具体的に説明する。しかし、本発明の範囲はそれら実施例に限定されないものとする。本発明に関する上記説明および下記の具体例を参照するならば、当業者であれば本発明の範囲およびその

均等の範囲に含まれる種々の化合物を創製し、その効果を確認しうるはすである。よって、本発明は特許請求の範囲に規定される発明の範囲を逸脱しない限りその均等の範囲にも及ぶものとする。

#### 実施例

##### 実施例 1

化合物 1 : 3-フリルメチル N-(5-メチル-3-フエニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



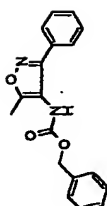
5-メチル-3-フエニル-4-イソキサゾールカルボン酸 (50 mg) を、無水トルエン (1.0 ml) に溶解させた。続いて、室温にてジフエニルリン酸アジド (81 mg)、トリエチルアミン (30 mg) をそれぞれ加え、120℃にて1時間撹拌した。室温にて放置した後、3-フランメタノール (24 mg) を加え、再び120℃にて2時間撹拌した。反応終了後、室温にて放冷後、蒸留水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮を行ない、残渣をヘキサノーセトン系のカラムで精製することにより、表題の化合物 1 (29 mg, 収率 40.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.39-7.65 (5H, m), 6.23-6.47 (2H, m), 4.55-4.58 (3H, m), 1.61 (3H, s)

質量分析値 (FD-MS) 298 ( $M^+$ )

##### 実施例 2

化合物 2 : ベンジル N-(5-メチル-3-フエニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成

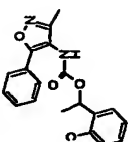


実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 2 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.61 (7H, d,  $J=6.8$ ), 7.39 (2H, m), 4.91 (3H, bs), 2.17 (3H, bs)  
質量分析値 (ESI-MS) 309 ( $M^+ + 1$ )

##### 実施例 3

化合物 3 : 1-(2-クロロフエニル)エチル N-(3-メチル-5-フエニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



アセトアルドキシム (500 mg) をジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解させ、氷冷下にて、ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解させた N-プロモサクシノイミド (1.66 g) を滴下した。0℃にて30分撹拌した後、ベンゾイル酢酸エチル (3.26 g) をメタノールに溶かし、さらに金属ナトリウム (700 mg) を加えたメタノール溶液を加え、そのままの温度で1時間撹拌した。反応終了後、蒸留水を加え、酢酸エチルにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、続いて濃縮を行ない、残渣をヘキサノー酢酸

エチル系のカラムで精製することにより、有用中間体である、エチル 3-メチル-5-フエニル-4-イソキサゾールカルボキシレート (1.45 g, 収率 74.4%) を得た。

上記反応で得られたエチル 3-メチル-5-フエニル-4-イソキサゾールカルボキシレート (1.45 g) を、エタノール (45 ml)、蒸留水 (15 ml) に溶解させ、室温にて水酸化カリウム (1.3 g) を加え、加熱還流下で 1 時間撹拌した。反応終了後、濃縮しエタノールを除去した後、蒸留水を加え 1% 塩酸水を用いて酸性 (pH=4) にした。これら反応溶液を、ジクロロメタンを用いて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、続いて濃縮を行ない、残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムで精製することにより、実施例 1 で示す Curtius 反応の原料となる、3-メチル-5-フエニル-4-イソキサゾールカルボン酸 (215 mg, 収率 16.9%) を得た。

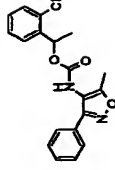
3-メチル-5-フエニル-4-イソキサゾールカルボン酸 (70 mg) を、無水トルエン (0.7 ml) に溶解させた。続いて、室温にてジフエニルリン酸 アジド (89  $\mu$ l)、トリエチルアミン (58  $\mu$ l) をそれぞれ加え、120°C にて 1 時間撹拌した。室温にて放置した後、2-クロロ- $\alpha$ -メチルベンジルアルコール (46  $\mu$ l) を加え、再び 120°C にて 2 時間撹拌した。反応終了後、室温にて放冷後、蒸留水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮を行ない、残渣をヘキサノ-アセトン系のカラムで精製することにより、表題の化合物 3 (18 mg, 収率 14.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.00-7.85 (9H, m), 6.15-6.25 (2H, m), 2.23 (3H, s), 1.30-1.70 (3H, m)

質量分析値 (FD-MS) 356 ( $M^+$ )

#### 実施例 4

化合物 4: 1-(2-クロロフエニル)エチル N-[5-メチル-3-フエニル-4-イソキサゾール]カルバメートの合成



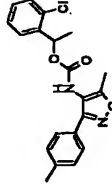
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 4 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.25-7.80 (9H, m), 6.19 (1H, bs), 5.88 (1H, bs), 2.40 (3H, s), 1.52-1.65 (3H, m)

質量分析値 (FD-MS) 356 ( $M^+$ )

#### 実施例 5

化合物 5: 1-(2-クロロフエニル)エチル N-[5-メチル-3-(4-メチルフエニル)-4-イソキサゾール]カルバメートの合成



実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 5 を得た。

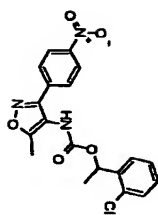
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.20-7.70 (8H, m), 6.18 (1H, bs), 5.87 (1H, bs), 2.40 (3H, s), 2.39 (3H, s), 1.50-1.64 (3H, m)

質量分析値 (FD-MS) 371 ( $M^+$ )

#### 実施例 6

化合物 6: 1-(2-クロロフエニル)エチル N-[5-メチル-3-(4-ニトロフエニル)-4-イソキサゾール]カルバメートの合成

## 4-イソキサゾリル]カルバメートの合成

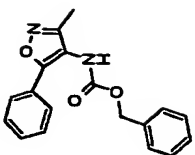


実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 6 を得た。

質量分析値(FD-MS) 401 ( $M^+$ )

## 実施例 7

化合物 7 : ベンジル N-(3-メチル-5-フエニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 7 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.40-7.80 (10H, m),

6.00 (1H, bs), 5.22 (2H, s), 2.27 (3H, s)

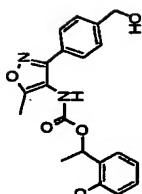
質量分析値(FD-MS) 308 ( $M^+$ )

## 実施例 8

化合物 8 : 1-(2-クロロフエニル)エチル N-[3-[4-(ヒドロキシメチル)フエニ

23

## ル]-5-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



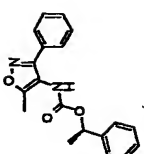
実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 8 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.00-7.70 (8H, m),  
6.18 (1H, bs), 5.96 (1H, bs), 4.73 (2H, s), 2.  
39 (3H, s), 1.50-1.78 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 386 ( $M^+$ )

## 実施例 9

化合物 9 : (1R)-1-フエニルエチル N-(5-メチル-3-フエニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



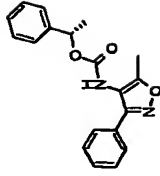
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 9 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.00-7.70 (10H, m),  
5.85 (1H, bs), 2.37 (3H, s), 1.58 (3H, bs) 質量分  
析値(FD-MS) 322 ( $M^+$ )

24

## 実施例 10

化合物 10: (1S)-1-フェニルエチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成

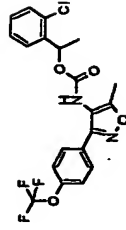


実施例 1 と同様な手法を用いて、我々の化合物 10 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.00–7.70 (10H, m), 5.85 (1H, bs), 2.37 (3H, s), 1.58 (3H, bs) 質量分析値 (FD-MS) 322 ( $\text{M}^+$ )

## 実施例 11

化合物 11: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-メチル-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



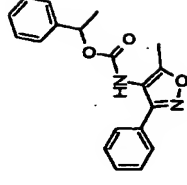
実施例 3 と同様な手法を用いて、我々の化合物 11 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.00–7.80 (8H, m), 6.18 (1H, bs), 5.87 (1H, bs), 2.41 (3H, s), 1.50–1.65 (3H, m)

質量分析値 (FD-MS) 440 ( $\text{M}^+$ )

## 実施例 12

化合物 12: 1-フェニルエチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



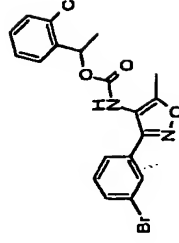
実施例 1 と同様な手法を用いて、我々の化合物 12 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.00–7.70 (10H, m), 5.85 (1H, bs), 2.38 (3H, s), 1.52–1.66 (3H, m)

質量分析値 (FD-MS) 322 ( $\text{M}^+$ )

## 実施例 13

化合物 13: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-(3-プロモフェニル)-5-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



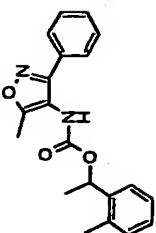
実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 13 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.85 (1H, s), 7.26-7.60 (7H, m), 6.18 (1H, bs), 5.88 (1H, bs), 2.40 (3H, s), 1.50-1.65 (3H, m)

質量分析値 (FD-MS) 436 ( $M^+$ )

#### 実施例 14

化合物 14: 1-(2-メチルフェニル)エチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



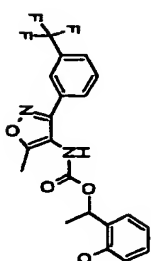
実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 14 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.00-7.70 (9H, m), 6.05 (1H, bs), 5.84 (1H, bs), 2.38 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.54 (3H, bs)

質量分析値 (FD-MS) 336 ( $M^+$ )

#### 実施例 15

化合物 15: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



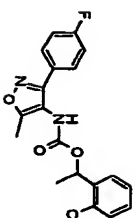
実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 15 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.98 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.20-7.58 (5H, m), 6.19 (1H, bs), 5.89 (1H, bs), 2.42 (3H, s), 1.50-1.65 (3H, m)

質量分析値 (FD-MS) 424 ( $M^+$ )

#### 実施例 16

化合物 16: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



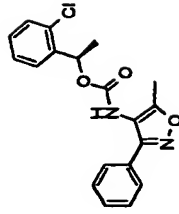
実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 16 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.07-7.70 (8H, m), 6.18 (1H, bs), 5.85 (1H, bs), 2.40 (3H, s), 1.50-1.65 (3H, m)

質量分析値 (FD-MS) 374 ( $M^+$ )

#### 実施例 17

化合物 17 : (1R)-1-(2-クロロフェニル)エチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



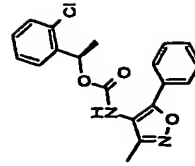
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 17 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.00-7.72 (9H, m), 6.19 (1H, bs), 5.88 (1H, bs), 2.41 (3H, s), 1.52-1.65 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 356 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例 18

化合物 18 : (1R)-1-(2-クロロフェニル)エチル N-(3-メチル-5-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成

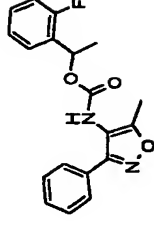


実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 18 を得た。

質量分析値(FD-MS) 356 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例 19

化合物 19 : 1-(2-フルオロフェニル)エチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



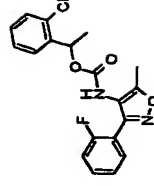
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 19 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  6.80-7.70 (9H, m), 6.08 (1H, bs), 5.87 (1H, bs), 2.37 (3H, s), 1.50-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 341, 342 ( $\text{M}^+ + 1$ )

#### 実施例 20

化合物 20 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 20 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.16-7.65 (8H, m), 6.05-6.15 (2H, m), 2.41 (3H, s), 1.50-1.58

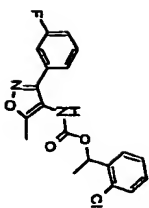


(3H, m)

質量分析値(FD-MS) 374 ( $M^+$ )

## 実施例 21

化合物 21 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-(3-フルオロフェニル)-5-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



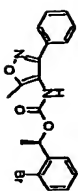
実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 21 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.00-7.50 (8H, m), 6.18 (1H, bs), 5.89 (1H, bs), 2.40 (3H, s), 1.50-1.65 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 374 ( $M^+$ )

## 実施例 22

化合物 22 : (1R)-1-(2-ブロモフェニル)エチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 22 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  6.75-7.70 (9H, m),

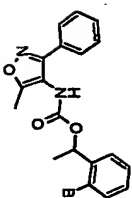
31

6.06 (1H, bs), 5.81 (1H, bs), 2.33 (3H, s), 1.20-1.70 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 400, 402 ( $M^+$ )

## 実施例 23

化合物 23 : 1-(2-ブロモフェニル)エチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



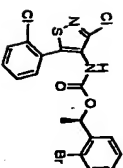
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 23 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  6.80-7.70 (9H, m), 6.11 (1H, bs), 5.86 (1H, bs), 2.38 (3H, s), 1.45-1.62 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 403 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 24

化合物 24 : (1R)-1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-4-イソチアゾリル]カルバメートの合成



実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 24 を得た。

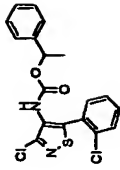
32

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.10-7.52 (8H, m),  
6.21 (1H, bs), 5.99 (1H, q, J=6.5Hz), 1.40-1.50 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 470, 472 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例 25

化合物 25: 1-フェニルエチル N-[3-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-4-イソチアゾリル]カルバメートの合成



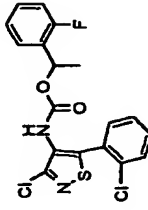
実施例 1と同様な手法を用いて、表題の化合物 25を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.20-7.60 (9H, m),  
6.21 (1H, bs), 5.73 (1H, q, J=6.6Hz), 1.40-1.50 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 392 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例 26

化合物 26: 1-(2-フルオロフェニル)エチル N-[3-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-4-イソチアゾリル]カルバメートの合成



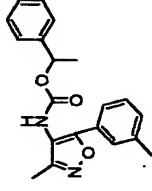
実施例 1と同様な手法を用いて、表題の化合物 26を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 6.98-7.50 (8H, m),  
5.97 (1H, q, J=6.6Hz), 1.45-1.52 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 410 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例 27

化合物 27: 1-フェニルエチル N-[3-メチル-5-(3-メチルフェニル)-4-イソチアゾリル]カルバメートの合成



メチル 3-オキソブタノエイト (29.4g) をメタノール (30ml) に溶解させ、室温にて40%-メチルアミン-メタノール溶液 (32ml) を滴下し、1時間攪拌した。反応終了後、反応溶液をそのまま濃縮、除去し、真空ポンプにて乾燥を行ない、メチル 3-(メチルアミノ)-2-ブテノエート (31.8g, 収率97%) を得た。続いて、メチル 3-(メチルアミノ)-2-ブテノエート (1.0g) をテトラヒドロフラン (15ml) に溶解させ、室温にてピリジン (0.63ml) を滴下した。氷冷下にて、メタートリルクロライド (1.22ml) を滴下し、室温にて1時間攪拌した。反応終了後、蒸留水を加え、エーテルにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮を行ない、残渣を真空ポンプにて乾燥した。続いて、残渣を酢酸 (15ml) に溶解し、室温にて塩酸ヒドロキシルアミン (0.54g) を添加し、30分加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応系を中性にし、エーテルを用いて分液抽出を行った。得られた有機層を飽和

食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮を行なった。残渣をヘキサン-アセトン系のカラムで精製することにより、メチル 3-メチル-5-(3-メチルフェニル)-4-イソキサゾールカルボキシレート (183 mg, 収率 10.2%) を得た。

メチル 3-メチル-5-(3-メチルフェニル)-4-イソキサゾールカルボキシレート (183 mg) をテトラヒドロフラン/蒸留水=4/1 (2 ml) に溶解させ、室温にて水酸化リチウム (66.5 mg) を添加し、同温度にて 20 時間攪拌した。反応終了後、5%-塩酸水を加え系内を酸性にし、クロロホルムにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮を行ない、残渣を真空ポンプにて乾燥し、有用中間体である、3-メチル-5-(3-メチルフェニル)-4-イソキサゾールカルボン酸 (169 mg, 収率 98%) を得た。

3-メチル-5-(3-メチルフェニル)-4-イソキサゾールカルボン酸 (80 mg) を、無水トルエン (2.0 ml) に溶解させた。続いて、室温にてジフェニルソニ酸アジド (95  $\mu$ l)、トリエチルアミン (62  $\mu$ l) をそれぞれ加え、120℃にて 1 時間攪拌した。室温にて放置した後、1-フェニルエタノール (67  $\mu$ l) を加え、再び 120℃にて 2 時間攪拌した。反応終了後、室温にて放冷後、蒸留水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮を行ない、残渣をヘキサン-アセトン系のカラムで精製することにより、表題の化合物 27 (65.9 mg, 収率 5-3.3%) を得た。

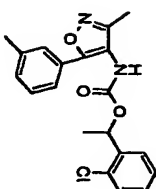
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.20-7.60 (9H, m), 5.89 (2H, bs), 2.36 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.50-1.65 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 337 ( $\text{M}^+ + 1$ )

#### 実施例 28

化合物 28: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(3-メチルフェニル)-4-イソキサゾール]カルバメートの合成

35



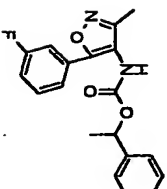
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 28 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.23-7.65 (8H, m), 6.18-6.28 (1H, m), 5.98 (1H, bs), 2.38 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.50-1.57 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 371 ( $\text{M}^+ + 1$ )

#### 実施例 29

化合物 29: 1-フェニルエチル N-[5-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾール]カルバメートの合成



実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 29 を得た。

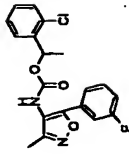
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.10-7.60 (9H, m), 6.22 (1H, q, J=6.5 Hz), 6.03 (1H, bs), 2.25 (3H, s), 1.50-1.70 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 341 ( $\text{M}^+ + 1$ )

36

## 実施例 30

化合物 30 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 30 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $400\text{MHz}$ ):  $\delta$  7.09-7.58 (8H, m),

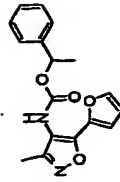
5.87 (1H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ),

2.22 (3H, s), 1.50-1.69 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 375 ( $M^++1$ )

## 実施例 31

化合物 31 : 1-フェニルエチル N-[5-(2-フリル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 31 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $400\text{MHz}$ ):  $\delta$  7.50 (1H, s), 7.23-

7.40 (5H, m), 6.82 (1H, s), 6.45-6.60 (1H, m),

6.26 (1H, bs), 5.87 (1H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.24 (3

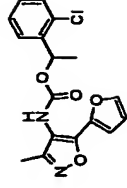
H, s), 1.50-1.70 (3H, m)

37

質量分析値(ESI-MS) 313 ( $M^++1$ )

## 実施例 32

化合物 32 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(2-フリル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 32 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $400\text{MHz}$ ):  $\delta$  7.53-7.57 (1H, m),

7.20-7.40 (4H, m), 6.86 (1H, s), 6.53 (1H, dd,

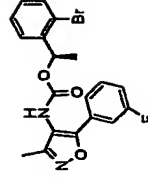
$J=1.7\text{Hz}$ ,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 6.21 (1H, q,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.

27 (3H, s), 1.50-1.60 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 347 ( $M^++1$ )

## 実施例 33

化合物 33 : (1R)-1-(2-プロモフェニル)エチル N-[5-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



38

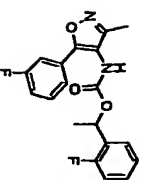
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 33 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.06–7.60 (8H, m), 6.16 (1H, q,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 6.08 (1H, bs), 2.25 (3H, s), 1.50–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 419, 421 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 34

化合物 34 : 1-(2-フルオロフェニル)エチル N-[5-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 34 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.00–7.60 (8H, m), 6.00–6.18 (2H, m), 2.24 (3H, s), 1.50–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 359 ( $M^+ + 1$ )

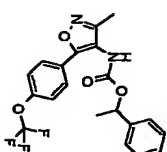
#### 実施例 35

化合物 35 : 1-フェニルエチル N-[5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成

実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 35 を得た。

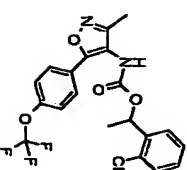
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.00–7.80 (9H, m), 5.85 (1H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.21 (3H, s), 1.45–1.65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 407 ( $M^+ + 1$ )



#### 実施例 36

化合物 36 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



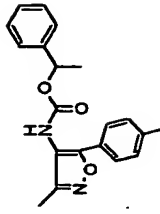
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 36 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.72 (2H, bs), 6.80–7.50 (6H, m), 6.15 (1H, q,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 5.90 (1H, bs), 2.19 (3H, s), 1.42–1.60 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 441 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 37

化合物 37: 1-フェニルエチル N-[3-メチル-5-(4-メチルフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



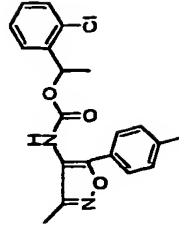
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 37 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.62 (2H, bs), 7.15-7.45 (7H, m), 5.80-5.92 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.50-1.67 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 337 ( $\text{M}^+ + 1$ )

## 実施例 38

化合物 38: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-メチルフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 38 を得た。

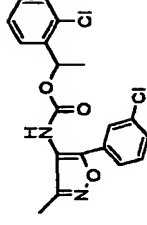
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.65 (2H, bs), 6.90

-7.60 (6H, m), 6.21 (1H, q,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 5.98 (1H, bs), 2.40 (3H, s), 2.24 (3H, s), 1.50-1.70 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 371 ( $\text{M}^+ + 1$ )

## 実施例 39

化合物 39: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(3-クロロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



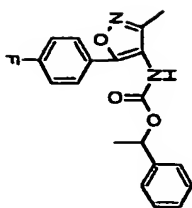
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 39 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.71 (1H, s), 7.20-7.65 (7H, m), 6.16 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 5.91 (1H, bs), 2.19 (3H, s), 1.40-1.60 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 391 ( $\text{M}^+ + 1$ )

## 実施例 40

化合物 40: 1-フェニルエチル N-[5-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



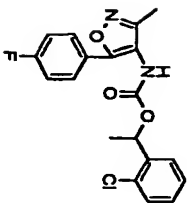
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 40 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.70 (2H, bs), 7.00–7.50 (7H, m), 5.80–5.95 (2H, m), 2.22 (3H, s), 1.50–1.65 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 341 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 41

化合物 41: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 41 を得た。

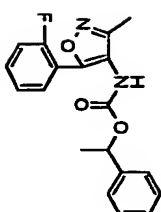
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.75 (2H, bs), 6.80–7.60 (6H, m), 6.22 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 5.96 (1H, bs), 2.25 (3H, s), 1.50–1.65 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 375 ( $M^+ + 1$ )

43

#### 実施例 42

化合物 42: 1-フェニルエチル N-[5-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



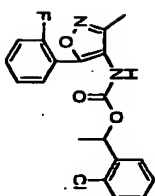
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 42 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.64–7.70 (1H, m), 7.13–7.50 (8H, m), 6.18 (1H, bs), 5.82 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.27 (3H, s), 1.56 (3H, bs)

質量分析値 (ESI-MS) 341 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 43

化合物 43: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 43 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.65–7.72 (1H, m),

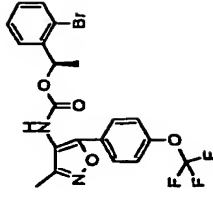
44

7. 15-7. 50 (7H, m), 6. 12-6. 25 (2H, m), 2. 29 (3H, s), 1. 50-1. 60 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)375 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 4 4

化合物 4 4 : (1R)-1-(2-プロモフェニル)エチル N-[3-メチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



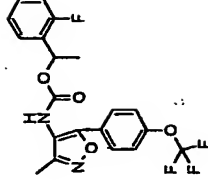
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 4 4 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7. 72 (2H, bs), 6. 90 - 7. 55 (6H, m), 6. 10 (1H, q,  $J=6. 6\text{Hz}$ ), 5. 91 (1H, bs), 2. 19 (3H, s), 1. 40-1. 60 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)485 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 4 5

化合物 4 5 : 1-(2-フルオロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



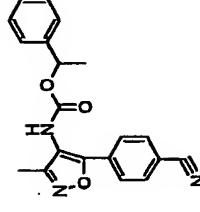
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 4 5 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7. 65-7. 80 (2H, m), 6. 90-7. 45 (6H, m), 6. 06 (1H, q,  $J=6. 7\text{Hz}$ ), 5. 89 (1H, bs), 2. 18 (3H, s), 1. 43-1. 65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)425 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 4 6

化合物 4 6 : 1-フェニルエチル N-[5-(4-シアノフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 4 6 を得た。

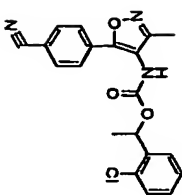
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7. 75-7. 85 (2H, m), 7. 63-7. 68 (3H, m), 7. 25-7. 50 (4H, m), 5. 99 (1H, bs), 5. 86 (1H, q,  $J=6. 6\text{Hz}$ ), 2. 24 (3H, s), 1. 50-1. 67 (3H, m)



質量分析値(ESI-MS) 348 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 47

化合物 47 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-シアノフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバマートの合成



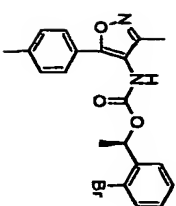
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 47 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.20–7.95 (8H, m), 6.22 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 6.02 (1H, bs), 2.27 (3H, s), 1.50–1.70 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 381 ( $M^+$ )

#### 実施例 48

化合物 48 : (1R)-1-(2-フロモフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-メチルフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバマートの合成



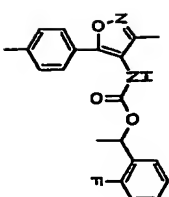
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 48 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6.90–7.76 (8H, m), 6.13 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 6.01 (1H, bs), 2.39 (3H, s), 2.23 (3H, s like), 1.53–1.72 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 415 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 49

化合物 49 : 1-(2-フルオロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-メチルフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバマートの合成



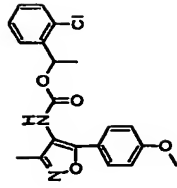
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 49 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6.90–7.75 (8H, m), 6.15 (1H, q,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 6.02 (1H, bs), 2.39 (3H, s), 2.24 (3H, s), 1.50–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 355 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 50

化合物 50 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバマートの合成



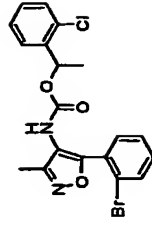
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 50 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.68 (2H, bs), 7.20–7.55 (4H, m), 6.92 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 5.95 (1H, bs), 3.83 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.35–1.65 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 387, 389 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 51

化合物 51: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(2-プロモフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



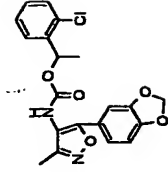
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 51 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.65–7.70 (1H, m), 7.16–7.50 (7H, m), 6.12 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 6.00–6.25 (1H, m), 2.28 (3H, s), 1.52 (3H, bs)

質量分析値 (ESI-MS) 435, 437 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 52

化合物 52: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



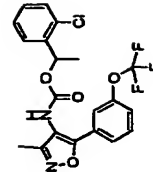
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 52 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6.90–7.60 (5H, m), 6.84 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 6.20 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 5.98–6.08 (3H, m), 2.22 (3H, s), 1.35–1.70 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 401 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 53

化合物 53: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成

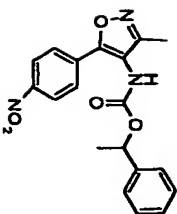


実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 53 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.55-7.68 (2H, m), 7.18-7.50 (6H, m), 6.16 (1H, q,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 5.92 (1H, bs), 2.19 (3H, s), 1.40-1.60 (3H, m)  
質量分析値 (ESI-MS) 441 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 5 4

化合物 5 4 : 1-7エニルエチル N-[3-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成

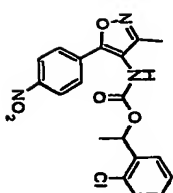


実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 5 4 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  8.13-8.18 (2H, m), 7.75-7.85 (2H, m), 7.00-8.00 (5H, m), 5.92 (1H, bs),  $\delta$  8.0 (1H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.19 (3H, s), 1.40-1.65 (3H, m)  
質量分析値 (ESI-MS) 368 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 5 5

化合物 5 5 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



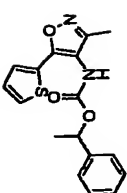
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 5 5 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  8.18-8.23 (2H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 7.15-7.50 (4H, m), 6.16 (1H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.22 (3H, s), 1.40-1.62 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 402 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 5 6

化合物 5 6 : 1-7エニルエチル N-[3-メチル-5-(2-チエニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



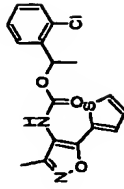
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 5 6 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.08-7.60 (8H, m), 5.65-6.00 (2H, m), 2.22 (3H, s), 1.52-1.70 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 329 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 57

化合物 57: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(2-チエニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



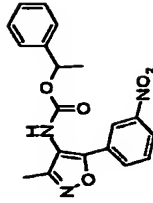
実施例 27と同様な手法を用いて、表題の化合物 57を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $400\text{MHz}$ ):  $\delta$  7.00-7.65 (7H, m), 6.22 (1H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 5.98 (1H, bs), 2.25 (3H, s), 1.50-1.70 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 363 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 58

化合物 58: 1-フェニルエチル N-[3-メチル-5-(3-ニトロフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



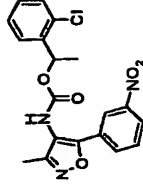
実施例 27と同様な手法を用いて、表題の化合物 58を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $400\text{MHz}$ ):  $\delta$  8.59-8.62 (1H, m), 8.20-8.27 (1H, m), 8.00-8.05 (1H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.20-7.40 (5H, m), 6.00

(1H, bs), 5.85 (1H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.24 (3H, s), 1.45-1.70 (3H, m) 質量分析値 (ESI-MS) 368 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 59

化合物 59: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(3-ニトロフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



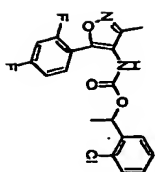
実施例 27と同様な手法を用いて、表題の化合物 59を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $400\text{MHz}$ ):  $\delta$  8.58 (1H, dd,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.18-8.23 (1H, m), 8.00-8.05 (1H, m), 7.56 (1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.15-7.35 (4H, m), 6.16 (1H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.22 (3H, s), 1.30-1.67 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 402 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 60

化合物 60: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



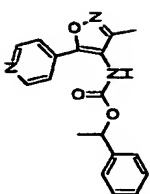
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 60 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.61-7.69 (1H, m), 7.20-7.50 (4H, m), 6.86-7.03 (2H, m), 6.14 (1H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.05-6.20 (1H, m), 2.26 (3H, s), 1.45-1.65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 393 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 61

化合物 61: 1-(7-エニルエチル N-[3-メチル-5-(4-ピリジル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



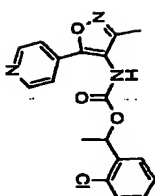
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 61 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  8.66 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.57 (2H, bs), 7.25-7.50 (5H, m), 6.05 (1H, bs), 5.87 (1H, q,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.25 (3H, s), 1.50-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 324 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 62

化合物 62: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-ピリジル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



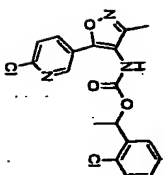
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 62 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  8.69 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.25-7.70 (6H, m), 6.23 (1H, q,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 6.14 (1H, bs), 2.28 (3H, s), 1.55-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 358, 360 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 63

化合物 63: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



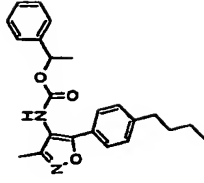
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 63 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 8.79 (1H, s), 7.92-8.00 (1H, m), 7.25-7.50 (5H, m), 6.19 (1H, q, J=6.5 Hz), 5.99 (1H, bs), 2.25 (3H, s), 1.45-1.65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 392, 394 (M<sup>+</sup>+1)

#### 実施例 64

化合物 64: 1-フェニルエチル N-[5-(4-ブチルフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



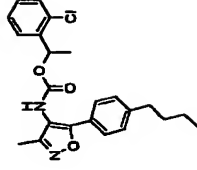
実施例 27と同様な手法を用いて、表題の化合物 64を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.18-7.70 (9H, m), 5.65-6.00 (2H, m), 2.62 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.19 (3H, s), 1.29-1.70 (7H, m), 0.92 (3H, t, J=7.3 Hz)

質量分析値(ESI-MS) 379 (M<sup>+</sup>+1)

#### 実施例 65

化合物 65: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-ブチルフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



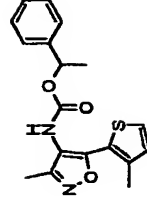
実施例 27と同様な手法を用いて、表題の化合物 65を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 6.90-7.70 (8H, m), 6.15 (1H, q, J=6.4 Hz), 5.91 (1H, bs), 2.58 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.18 (3H, s), 1.20-1.60 (7H, m), 0.87 (3H, t, J=7.3 Hz)

質量分析値(ESI-MS) 413, 415 (M<sup>+</sup>+1)

#### 実施例 66

化合物 66: 1-フェニルエチル N-[3-メチル-5-(3-メチル-2-チエニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



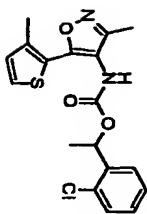
実施例 27と同様な手法を用いて、表題の化合物 66を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.25-7.50 (6H, m), 6.72-6.78 (1H, m), 5.80-5.95 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.5-1.68 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 343 (M<sup>+</sup>+1)

## 実施例 67

化合物 67 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(3-メチル-2-チエニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



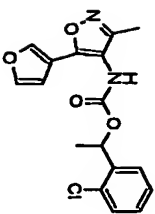
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 67 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.00-7.65 (5H, m), 6.75-6.80 (1H, m), 6.22 (1H, q,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 5.94 (1H, bs), 2.58 (3H, s like), 2.23 (3H, s), 1.55-1.65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 377, 379 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 68

化合物 68 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(3-フリル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



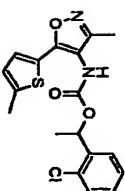
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 68 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.76 (1H, bs), 7.10-7.50 (5H, m), 6.66 (1H, bs), 6.15 (1H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 5.86 (1H, bs), 2.16 (3H, s), 1.54 (3H, bs)

質量分析値(ESI-MS) 347 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 69

化合物 69 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(5-メチル-2-チエニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 69 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.20-7.55 (5H, m), 6.93 (1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 6.21 (1H, q,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 5.95 (1H, s), 2.49 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.50-1.60 (3H, m)

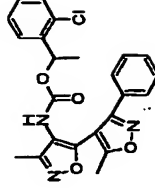
質量分析値(ESI-MS) 377 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 70

化合物 70 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(3-クロメチル)フエニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成

## 実施例 7 2

化合物 7 2 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(3-フェニル-5-メチル-4-イソキサゾリル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成

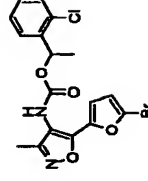


実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 7 2 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.10-7.50 (9H, m), 5.85-5.95 (1H, m), 5.17 (1H, bs), 2.44 (3H, s), 2.16 (3H, s), 1.36 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ )  
質量分析値 (ESI-MS) 438, 439 ( $M^++1$ )

## 実施例 7 3

化合物 7 3 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(5-ブromo-2-フリル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 7 3 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.20-7.55 (4H, m), 6.75-6.80 (1H, m), 6.43 (1H, d,  $J=3.6\text{ Hz}$ ), 6.

62

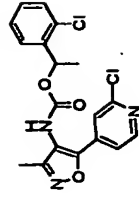
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 7 0 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.20-7.85 (8H, m), 6.23 (1H, q,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 6.04 (1H, bs), 4.58 (2H, s), 2.26 (3H, s), 1.50-1.70 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 405, 407 ( $M^++1$ )

## 実施例 7 1

化合物 7 1 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(2-クロロ-4-ピリジル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 7 1 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  8.39 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.20-7.55 (5H, m), 7.62 (1H, s), 6.16 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 6.00 (1H, bs), 2.21 (3H, s), 1.35-1.65 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 392, 394 ( $M^++1$ )

61

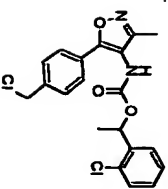


2.0 (1H, q,  $J=6.5$  Hz), 2.24 (3H, s), 1.45-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 427 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 7 4

化合物 7 4 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバマートの合成



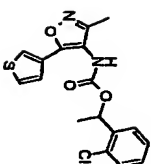
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 7 4 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.69 (2H, bs), 6.75-7.50 (6H, m), 6.15 (1H, q,  $J=6.4$  Hz), 5.95 (1H, bs), 4.53 (2H, s), 2.18 (3H, s), 1.45-1.62 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 405 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 7 5

化合物 7 5 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(3-チエニル)-4-イソキサゾリル]カルバマートの合成



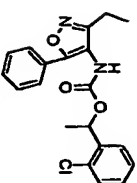
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 7 5 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.75 (1H, bs), 7.00-7.60 (6H, m), 6.22 (1H, q,  $J=6.4$  Hz), 5.98 (1H, bs), 2.24 (3H, s), 1.50-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 361 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 7 6

化合物 7 6 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-(3-エチル-5-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバマートの合成



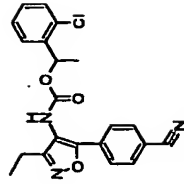
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 7 6 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6.75-7.85 (9H, m), 6.12-6.26 (1H, m), 5.97 (1H, bs), 2.64 (2H, m), 1.52-1.65 (2H, m), 1.28 (3H, t,  $J=7.6$  Hz)

質量分析値(ESI-MS) 371 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 7 7

化合物 77: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-シアノフェニル)-3-エチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



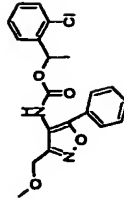
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 77 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.85 (2H, bs), 7.69 (H, d, J=8.3 Hz), 7.25-7.55 (4H, m), 6.21 (1H, q, J=6.6 Hz), 6.01 (1H, bs), 2.67 (2H, q, J=7.6 Hz), 1.31 (3H, t, J=7.6 Hz)

質量分析値 (ESI-MS) 394, 396 ( $\text{M}^+-1$ )

#### 実施例 78

化合物 78: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-(メトキシメチル)-5-フェニル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



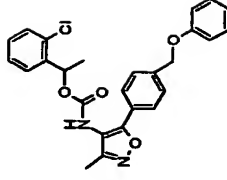
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 78 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.20-7.78 (9H, m), 6.05-6.19 (1H, m), 4.43-4.60 (2H, m), 3.31 (3H, s), 1.40-1.50 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 387, 389 ( $\text{M}^++1$ )

#### 実施例 79

化合物 79: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-[4-(フェノキシメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



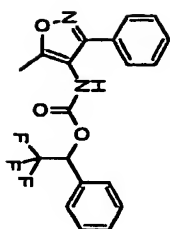
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 79 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.76 (2H, bs), 7.43-7.55 (3H, m), 7.25-7.43 (6H, m), 6.95-7.02 (2H, m), 6.22 (1H, q, J=6.6 Hz), 6.00 (1H, bs), 5.11 (1H, s), 4.60 (1H, s), 2.56 (3H, s), 1.50-1.70 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 463 ( $\text{M}^++1$ )

#### 実施例 80

化合物 80: 2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



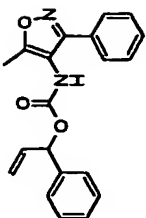
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 80 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.18-7.60 (10H, m), 6.00-6.15 (2H, m), 2.33 (3H, s)

質量分析値(ESI-MS) 375 ( $\text{M}^+ + 1$ )

#### 実施例 81

化合物 81: 1-(2-エチル-4-((5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメート)の合成



実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 81 を得た。

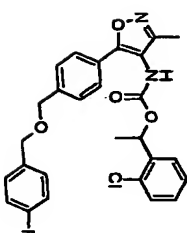
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.00-7.75 (10H, m), 5.00-6.30 (4H, m), 2.37 (3H, s)

質量分析値(ESI-MS) 335 ( $\text{M}^+ + 1$ )

#### 実施例 82

化合物 82: 1-(2-クロロ-7-エニル)エチル N-[5-(4-[[4-フルオロベンジル]

オキシ]メチル]フェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



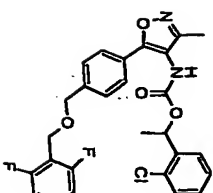
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 82 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  6.90-7.80 (12H, m), 6.15-6.25 (1H, m), 5.98 (1H, bs), 4.50-4.58 (4H, m), 2.13-2.17 (3H, s), 1.20-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 495 ( $\text{M}^+ + 1$ )

#### 実施例 83

化合物 83: 1-(2-クロロ-7-エニル)エチル N-[5-(4-[[2,6-ジフルオロベンジル]オキシ]メチル]フェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 83 を得た。

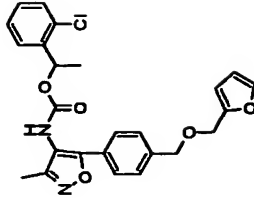
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  6.85-7.80 (11H, m),

6. 19 (1H, q, J=6.6 Hz), 4. 65 (2H, s), 4. 59 (2H, s), 2. 23 (3H, s), 1. 47-1. 65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)513 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 8 4

化合物 8 4 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-(5-[4-[(2-フリルメトキシ)メチル]フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



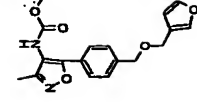
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 8 4 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6. 80-7. 80 (9H, m), 6. 31-6. 36 (2H, m), 6. 20 (1H, q, J=6. 5 Hz), 5. 98 (1H, bs), 4. 56 (2H, s), 4. 50 (2H, s), 2. 23 (3H, s), 1. 48-1. 65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)467 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 8 5

化合物 8 5 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-(5-[4-[(3-フリルメトキシ)メチル]フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



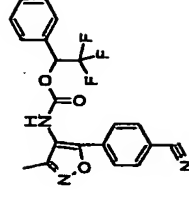
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 8 5 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6. 80-7. 80 (10H, m), 6. 43 (1H, s), 6. 20 (1H, q, J=6. 5 Hz), 4. 54 (3H, s), 4. 43 (3H, s), 2. 23 (3H, s), 1. 45-1. 70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)467 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 8 6

化合物 8 6 : 2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル N-[5-(4-シアノフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



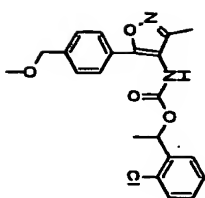
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 8 6 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7. 00-7. 80 (9H, m), 6. 22 (1H, bs), 6. 06 (1H, q, J=6. 7 Hz), 2. 20 (3H, s)

質量分析値(ESI-MS) 402 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 87

化合物 87 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-[4-(メトキシメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



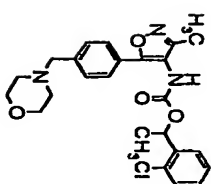
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 87 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  6.80-7.75 (8H, m), 6.15 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 5.93 (1H, bs), 4.43 (2H, s), 3.35 (3H, s), 2.18 (3H, s), 1.30-1.60 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 401 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 88

化合物 88 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-[4-(モルホリノメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



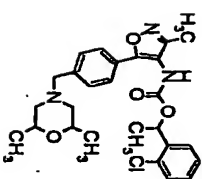
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 88 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  6.98-7.80 (8H, m), 6.00-6.25 (2H, m), 3.71 (4H, t,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 3.52 (2H, s), 2.41-2.47 (2H, m), 2.24 (3H, s), 1.35-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 454 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 89

化合物 89 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-[4-(2,6-ジメチルモルホリノ)メチル]フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 89 を得た。

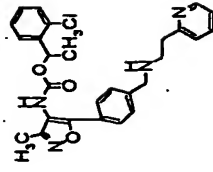
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  6.95-7.80 (8H, m), 5.95-6.25 (2H, m), 3.64-3.74 (2H, m), 3.49 (2H, s), 2.64-2.72 (2H, m), 2.24 (3H, s), 1.55-1.82 (5H, m)

m), 1.13 (6H, d, J=6.4 Hz)

質量分析値(ESI-MS) 484 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 90

化合物 90: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-(3-メチル-5-[4-[(2-(2-ピリジル)エチル)アミノ]メチル]フェニル]-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



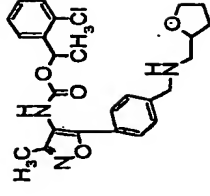
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 90 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.49-8.55 (1H, m), 6.95-7.80 (1H, m), 6.50 (1H, bs), 6.21 (1H, q, J=6.3 Hz), 3.85 (2H, s), 2.97-3.10 (4H, m), 2.23 (3H, s), 1.62 (3H, bs)

質量分析値(ESI-MS) 491, 493 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 91

化合物 91: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-[(テトラヒドロ-2-フリニルメチル)アミノ]メチル]フェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメ



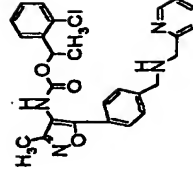
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 91 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6.95-7.80 (8H, m), 6.53 (1H, bs), 6.21 (1H, q, J=6.2 Hz), 3.99-4.07 (1H, m), 3.80-3.87 (3H, m), 3.70-3.78 (1H, m), 2.59-2.73 (2H, m), 2.23 (3H, s), 1.83-2.00 (4H, m), 1.35-1.75 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 470, 472 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 92

化合物 92: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-[(2-ピリジルメチル)アミノ]メチル]フェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 92 を得た。

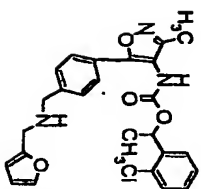
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.54-8.58 (1H, m),

6. 90-7. 75 (1H, m), 6. 64 (1H, bs), 6. 21 (1H, q, J=6. 4Hz), 3. 91 (2H, s), 3. 86 (2H, s), 2. 22 (3H, s), 1. 30-1. 70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 477, 479 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 9 3

化合物 9 3 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-[(2-フリルメチル)アミノ]メチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



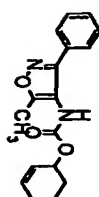
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 9 3 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  6. 95-7. 80 (8H, m), 5. 98-6. 35 (4H, m), 3. 81 (2H, s), 3. 79 (2H, s), 2. 24 (3H, s), 1. 30-1. 75 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 466, 468 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 9 4

化合物 9 4 : 2-シクロヘキシル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



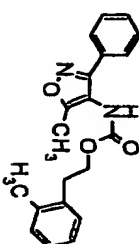
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 9 4 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7. 60 (2H, m), 7. 36 (3H, m), 2. 34 (3H, s), 1. 59 (9H, m)

質量分析値(FD-MS) 298 ( $M^+$ )

#### 実施例 9 5

化合物 9 5 : 2-メチルフェニル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



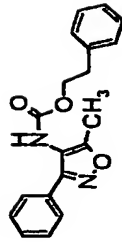
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 9 5 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7. 59 (2H, dd, J=4. 17 Hz, J=5. 61Hz), 7. 38 (2H, dd, J=3. 42Hz, J=5. 61Hz), 7. 09 (5H, m), 3. 78 (2H, t, J=6. 83Hz), 2. 83 (2H, t, J=6. 83Hz), 2. 34 (3H, bs), 2. 27 (3H, s)

質量分析値(FD-MS) 336 ( $M^+$ )

#### 実施例 9 6

化合物 96 : フェネチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



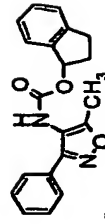
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 96 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7.37 (2H, m), 7.25 (2H, m), 7.18 (6H, m), 3.80 (2H, t,  $J=6.59\text{ Hz}$ ), 2.81 (2H, t,  $J=6.59\text{ Hz}$ ), 2.32 (3H, s), 2.18 (3H, bs)

質量分析値 (FD-MS) 322 ( $M^+$ )

#### 実施例 97

化合物 97 : 2,3-ジヒドロ-1H-1-インデンニル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成

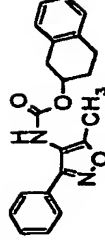


実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 97 を得た。

質量分析値 (FD-MS) 334 ( $M^+$ )

#### 実施例 98

化合物 98 : 1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフトレニル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成

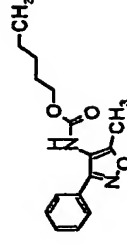


実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 98 を得た。

質量分析値 (FD-MS) 348 ( $M^+$ )

#### 実施例 99

化合物 99 : ペンチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



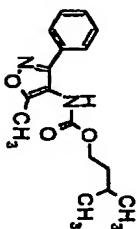
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 99 を得た。

質量分析値 (FD-MS) 288 ( $M^+$ )

#### 実施例 100

化合物 100 : イソペンチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成





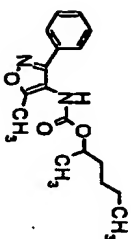
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 100 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.61 (2H, bs), 7.39 (3H, m), 4.11 (2H, m), 3.36 (3H, s), 1.49 (3H, m), 0.83 (6H, bs)

質量分析値(FD-MS) 288 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例 101

化合物 101: 1-メチルベンチル N-(5-メチル-3-oxopentyl)-4-oxo-1,2,4-benzoxazine-3-carboxamide の合成



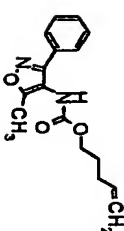
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 101 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.59 (2H, bs), 7.36 (3H, m), 4.65 (1H, m), 2.33 (3H, s), 1.21 (8H, m), 0.77 (4H, m)

質量分析値(FD-MS) 302 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例 102

化合物 102: 4-ベンゼニル N-(5-メチル-3-oxopentyl)-4-oxo-1,2,4-benzoxazine-3-carboxamide の合成



実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 102 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.61 (2H, bs), 7.39 (3H, m), 4.93 (3H, m), 4.09 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.10 (2H, m), 1.73 (2H, m)

質量分析値(FD-MS) 286 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例 103

化合物 103: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-(3-メチル-5-[4-([2-(2-ピリジル)エチル]アミノ)メチル]フェニル]-4-oxo-1,2,4-benzoxazine-3-carboxamide の合成

メチル 3-オキシブタノエート (29.4 g) をメタノール (30.0 ml) に溶解させ、室温にて 40% -メチルアミン-メタノール溶液 (32.0 ml) を滴下し、1時間攪拌した。反応終了後、反応溶液をそのまま濃縮、除去し、真空ポンプにて乾燥を行ない、メチル 3-(メチルアミノ)-2-ブタノエート (31.8 g, 収率 97%) を得た。続いて、メチル 3-(メチルアミノ)-2-ブタノエート (5.38 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解させ、室温にてピリジン (5.0 ml) を滴下した。氷冷下にて、パラクロロメチルベンゾイルクロライド (8.0 g) を滴下し、室温にて 4 時間攪拌した。反応終了後、蒸留水を加え、エーテルにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮を行ない、残渣を真空ポンプにて乾燥した。続いて、残渣を酢酸 (30.0 ml) に溶解し、室温にて塩酸ピロキシルアミ

ン(2.8g)を添加し、1時間30分加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応系内を中性にし、エーテルを用いて分液抽出を行なった。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮を行なった。残渣をヘキサノン-アセトン系のカラムで精製する事により、メチル 5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾールカルボキシレート(5.42g, 収率49.0%)を得た。

メチル 5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾールカルボキシレート(5.418g)をテトラヒドロフラン/蒸留水=2/1(100.0ml)に溶解させ、室温にて水酸化リチウム(1.9g)を添加し、同温度にて7時間撹拌した。反応終了後、5%-塩酸水を加え系内を酸性にし、クロロホルムにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮を行ない、残渣を真空ポンプにて乾燥し、有用中間体である、メチル 5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾールカルボン酸(4.82g, 収率94.0%)を得た。

メチル 5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾールカルボン酸(4.82g)を、無水トルエン(100.0ml)に溶解させた。続いて、室温にてジフエニルリン酸アジド(5.0ml)、トリエチルアミン(2.9ml)をそれぞれ加え、120℃にて30分撹拌した。室温にて放置した後、1-(2-クロロフェニル)-1-エタノール(2.9ml)を加え、再び120℃にて2時間撹拌した。反応終了後、室温にて放冷後、蒸留水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮を行ない、残渣をヘキサノン-アセトン系のカラムで精製することにより、1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-[(2-ビリジルメチル)アミノ]メチル)フェニル]-4-イソキサゾールカルバメート(3.81g, 収率49.0%)を得た。

続いて、得られた1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-クロロメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾールカルバメート(100mg)を塩化メチレン(3.0ml)に溶解させ、室温にてトリエチルアミン(205.0μl)、2-(2-ビリジル)-1-エタノールアミン(100μl)

を添加し、同温度にて12時間撹拌した。反応終了後、蒸留水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮を行ない、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する事により、表題の化合物1を(77mg, 63.6%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 8.51 (1H, d, J=4.9Hz), 7.00-7.69 (11H, m), 6.50 (1H, bs), 6.21 (1H, q, J=6.3Hz), 3.85 (2H, s), 2.99-3.01 (4H, m), 2.23 (3H, s), 1.40-1.70 (3H, m)  
質量分析値(ESI-MS) 491 (M<sup>+</sup>+1)

#### 実施例104~169

実施例103と同様な手法を用いて、下記の化合物104~169を得た。これらの化合物の構造は図1に示す。

#### 化合物104

1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-[(テトラヒドロ-2-フランメチル)アミノ]メチル)フェニル]-4-イソキサゾールカルバメート  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.00-7.80 (8H, m), 6.53 (1H, bs), 6.21 (1H, q, J=6.2Hz), 3.99-4.06 (2H, m), 3.70-3.85 (3H, m), 2.60-2.73 (2H, m), 2.26 (3H, s), 1.50-2.00 (7H, m)  
質量分析値(ESI-MS) 470, 472 (M<sup>+</sup>+1)

#### 化合物105

1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-[(2-ビリジルメチル)アミノ]メチル)フェニル]-4-イソキサゾールカルバメート  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 8.53-8.58 (1H, m), 7.00-7.80 (11H, m), 6.64 (1H, bs), 6.21 (1H, q, J=6.4Hz), 3.91 (2H, s), 3.86 (2H, s), 2.22

(3H, s), 1.30-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)477, 479 ( $M^+ + 1$ )

#### 化合物106

1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-[(2-フリルメチル)アミノ]メチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$ 7.00-7.80 (9H, m), 6.00-6.34 (4H, m), 3.81 (3H, s), 3.79 (3H, s), 2.24 (3H, s), 1.35-1.75 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)466, 468 ( $M^+ + 1$ )

#### 化合物107

1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-[(2-フリルメチル)スルホアミル]メチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$ 7.72 (1H, bs), 7.25-7.60 (8H, m), 6.32-6.34 (1H, m), 6.22 (1H, q, J=6.6Hz), 6.15-6.18 (1H, m), 3.71 (2H, s), 3.69 (2H, s), 2.25 (3H, s), 1.35-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)483 ( $M^+ + 1$ )

#### 化合物108

1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-[(エチルスルホアミル)メチル]フェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$ 7.00-7.73 (8H, m), 6.21 (1H, q, J=6.2Hz), 6.09 (1H, bs), 3.73 (2H, s), 2.43 (2H, q, J=7.3Hz), 2.24 (3H, s), 1.30-1.70 (3H, m), 1.24 (3H, t, J=7.3Hz)

質量分析値(ESI-MS)431 ( $M^+ + 1$ )

#### 化合物109

1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-[(イソチル)アミノ]メチル)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメート

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$ 7.00-7.75 (8H, m), 6.46 (1H, bs), 6.21 (1H, q, J=6.4Hz), 3.81 (2H, s), 2.62 (2H, t, J=7.3Hz), 2.23 (3H, s), 1.25-1.62 (9H, m), 0.89 (3H, t, J=6.9Hz)

質量分析値(ESI-MS)456 ( $M^+ + 1$ )

#### 化合物110

1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-[(2-ピリシル)エチル]アミノ]メチル)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメート

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$ 8.42-8.47 (2H, m), 7.70 (2H, bs), 7.00-7.55 (8H, m), 6.50 (1H, bs), 6.19-6.25 (1H, m), 3.83 (2H, s), 2.79-2.92 (4H, m), 2.24 (3H, s), 1.30-1.75 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)491, 493 ( $M^+ + 1$ )

#### 化合物111

1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-[(2-ピリシル)エチル]アミノ]メチル)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメート

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$ 8.47-8.49 (2H, m), 7.70 (2H, bs), 7.00-7.55 (8H, m), 6.46 (1H, bs), 6.21 (1H, q, J=6.4Hz), 3.82 (2H, s), 2.78-2.95 (4H, m), 2.24 (3H, s), 1.30-1.75 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)491, 493 ( $M^+ + 1$ )

#### 化合物112

1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-[(2-フルオロエチル)アミノ]メチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

## エニル-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.72 (2H, bs), 7.00  
-7.50 (6H, m), 6.22 (1H, q, J=6.4Hz), 6.10 (1  
H, bs), 4.63 (1H, t, J=4.8Hz), 4.51 (1H, t, J=  
4.7Hz), 3.88 (1H, s), 2.96 (1H, t, J=4.8Hz),  
2.89 (1H, t, J=4.8Hz), 2.25 (3H, s), 1.30-1.  
75 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 432, 434 (M<sup>+</sup>+1)

## 化合物113

エチル 3-([4-[4-([1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ]-3-メ  
チル-5-イソキサゾリル]ベンジル)アミノ)プロパノエート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.20-7.75 (8H, m),  
6.21 (1H, q, J=6.6Hz), 6.00 (1H, bs), 4.16 (2  
H, q, J=7.2Hz), 3.85 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=6.  
4Hz), 2.54 (2H, t, J=6.4Hz), 2.25 (3H, s), 1.  
63 (3H, bs), 1.26 (3H, t, J=7.2Hz)

質量分析値(ESI-MS) 486, 488 (M<sup>+</sup>+1)

## 化合物114

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(3-メチル-5-[4-([5-メチル-2-ピラジル)メ  
チル]アミノ)メチル)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 8.47 (1H, s), 8.41  
(1H, s), 7.20-7.72 (8H, m), 6.15-6.25 (1H,  
m), 6.00 (1H, bs), 3.94 (2H, s), 3.89 (2H, s), 2.  
56 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.00-1.75 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 492, 494 (M<sup>+</sup>+1)

## 化合物115

85

メチル 3-([4-[4-([1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ]-3-メ  
チル-5-イソキサゾリル]ベンジル)スルファニル)プロパノエート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.71 (2H, bs), 7.25  
-7.55 (6H, m), 6.21 (1H, q, J=6.6Hz), 6.15 (1  
H, bs), 3.75 (2H, s), 3.68 (3H, s), 2.66-2.71  
(2H, m), 2.54-2.60 (2H, m), 2.24 (3H, s), 1.2  
5-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 489 (M<sup>+</sup>+1)

## 化合物116

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(5-(4-[(エチルアミノ)メチル]フェニル)-3-メ  
チル-4-イソキサゾリル)カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.70 (2H, bs), 7.20  
-7.50 (6H, m), 6.32 (1H, bs), 6.21 (1H, q, J=6.  
6Hz), 3.84 (3H, s), 2.75 (2H, q, J=7.0Hz), 2.  
23 (3H, s), 1.35-1.70 (3H, m), 1.21 (3H, q, J=  
7.1Hz)

質量分析値(ESI-MS) 414, 416 (M<sup>+</sup>+1)

## 化合物117

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(3-メチル-5-(4-[(プロピルスルファニル)メチ  
ル]フェニル)-4-イソキサゾリル)カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.71 (2H, bs), 7.20  
-7.50 (6H, m), 6.21 (1H, q, J=6.4Hz), 6.08 (1  
H, bs), 3.71 (2H, s), 2.40 (2H, t, J=7.3Hz), 2.  
24 (3H, s), 1.30-1.65 (5H, m), 0.96 (3H, t, J=  
7.5Hz)

質量分析値(ESI-MS) 445 (M<sup>+</sup>+1)

86

## 化合物 118

メチル 2-((4-[4-((1-(2-クロロフェニル)エトキシ)カルボニル)アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ペンシル)スルファニル)アセテート

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.72 (2H, bs), 7.25-7.55 (6H, m), 6.21 (1H, q,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 6.11 (1H, bs), 3.84 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.07 (2H, s), 2.24 (3H, s), 1.35-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 475 ( $M^++1$ )

## 化合物 119

エチル 2-((4-[4-((1-(2-クロロフェニル)エトキシ)カルボニル)アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ペンシル)スルファニル)アセテート

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.72 (2H, bs), 7.20-7.55 (6H, m), 6.21 (1H, q,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 6.15 (1H, bs), 4.18 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.85 (2H, s), 3.05 (2H, s), 2.24 (3H, s), 1.35-1.70 (3H, m), 1.29 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ )

質量分析値(ESI-MS) 489 ( $M^++1$ )

## 化合物 120

1-(2-クロロフェニル) エチル N-[5-(4-((2-ヒドロキシエチル)スルファニル)メチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.71 (2H, bs), 7.20-7.60 (6H, m), 6.21 (1H, q,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 6.10 (1H, bs), 3.74 (2H, s), 3.69 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.63 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.24 (3H, s), 2.11 (1H, bs), 1.35-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 447 ( $M^++1$ )

## 化合物 121

2-((4-[4-((1-(2-クロロフェニル)エトキシ)カルボニル)アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ペンシル)スルファニル)アセテート

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  6.90-7.70 (9H, m), 6.14 (1H, q,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.64 (2H, bs), 3.09 (2H, bs), 2.16 (3H, s), 1.30-1.60 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 483 ( $M^++23$ )

## 化合物 122

1-(2-クロロフェニル) エチル N-[5-(4-((2R)-2-アミノ-3-エチル-3-アゼニル)スルファニル)メチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.72 (2H, bs), 7.00-7.55 (6H, m), 6.21 (1H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.15-4.25 (2H, m), 3.76 (2H, s), 3.57-3.62 (1H, m), 2.79-2.85 (1H, m), 2.62-2.70 (1H, m), 2.24 (3H, s), 1.35-1.80 (3H, m), 1.26 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ )

質量分析値(ESI-MS) 518 ( $M^++1$ )

## 化合物 123

1-(2-クロロフェニル) エチル N-[5-(4-((7リル)スルファニル)メチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.00-7.80 (8H, m), 6.21 (1H, q,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 6.09 (H, bs), 5.74-5.88 (1H, m), 5.05-5.18 (2H, s), 3.67 (2H, s), 3.02 (2H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.24 (3H, s), 1.30-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 465 ( $M^++23$ ), 443 ( $M^++1$ )

## 化合物 124

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(3-メチル-5-(4-[(フェネチルスルファニル)メチル]フェニル)-4-イソキサゾリル)カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.10-7.80 (13H, m),  
6.21 (1H, q, J=6.4Hz), 3.70 (2H, s), 2.82-2.88 (2H, m), 2.63-2.69 (2H, m), 2.23 (3H, s), 1.25-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 529 (M<sup>+</sup>+23)

#### 化合物 125

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(5-(4-[(ブチルスルファニル)メチル]フェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル)カルバメート

質量分析値(ESI-MS) 481, 483 (M<sup>+</sup>+23)

#### 化合物 126

3-((4-[(1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル)スルファニル)プロパノイック アジッド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 6.80-7.75 (8H, m),  
6.38 (1H, bs), 6.19 (1H, q, J=6.1Hz), 3.71 (2H, s), 2.50-2.70 (4H, m), 2.22 (3H, s), 1.30-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 497 (M<sup>+</sup>+23)

#### 化合物 127

N-[2-((4-[(1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル)スルファニル)プロパノイル]カルバミック アジッド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.00-7.75 (8H, m),  
6.17 (1H, q, J=6.4Hz), 3.25-3.80 (3H, m), 2.96-3.20 (2H, m), 2.18 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.

3.8 (3H, d, J=6.4Hz), 1.23 (3H, t, J=7.2Hz)  
質量分析値(ESI-MS) 554 (M<sup>+</sup>+23)

#### 化合物 128

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(5-[3-(メトキシメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル)カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.20-7.75 (8H, m),  
6.17-6.25 (1H, m), 4.46 (2H, s), 3.38 (3H, s),  
2.24 (3H, s), 1.40-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 423 (M<sup>+</sup>+23)

#### 化合物 129

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(5-[3-(エトキシメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル)カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.20-7.80 (8H, m),  
6.20 (1H, q, J=6.6Hz), 4.50 (2H, s), 3.53 (2H, q, J=7.1Hz), 2.24 (3H, s), 1.47-1.55 (3H, m),  
1.23 (3H, t, J=7.0Hz)

質量分析値(ESI-MS) 437 (M<sup>+</sup>+23)

#### 化合物 130

メチル 2-((3-[4-((1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル)スルファニル)アセテート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.00-7.75 (8H, m),  
6.24 (1H, bs), 6.15 (1H, q, J=6.5Hz), 3.76 (2H, s), 3.60 (3H, s), 2.98 (2H, s), 2.20 (3H, s),  
1.45-1.60 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 497 (M<sup>+</sup>+23)

## 化合物 131

1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(3-[(2-ヒドロキシエチル)スルホニル]メチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 6.90-7.75 (8H, m), 6.16 (1H, q, J=6.4Hz), 3.66 (2H, s), 3.54-3.62 (2H, m), 2.52 (2H, bs), 2.19 (3H, s), 1.35-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 469 (M<sup>+</sup>+23)

## 化合物 132

1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(3-[(エチルスルホニル)メチル]フェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.00-7.80 (8H, m), 6.21 (1H, q, J=6.1Hz), 6.00 (1H, bs), 3.70 (2H, s), 2.39 (2H, q, J=7.3Hz), 2.23 (3H, s), 1.30-1.70 (3H, m), 1.19 (3H, t, J=7.3Hz)

質量分析値(ESI-MS) 454 (M<sup>+</sup>+23)

## 化合物 133

メチル 2-(4-[4-((1-(2-クロロフェニル)エトキシ)カルボニル)アミノ]-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル)スルホニル]アセテート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.80 (2H, s), 7.57 (2H, d, J=8.0Hz), 7.00-7.45 (4H, m), 6.21 (1H, q, J=6.4Hz), 6.08 (1H, bs), 4.56 (2H, s), 3.87 (3H, s), 3.80 (2H, s), 2.26 (3H, s), 1.50-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 529 (M<sup>+</sup>+23)

## 化合物 134

メチル 2-(4-[4-((1-(2-クロロフェニル)エトキシ)カルボニル)アミノ]-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル)スルホニル]アセテート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.10-7.80 (8H, m), 6.15 (1H, q, J=6.5Hz), 6.03 (1H, bs), 4.21 (1H, d, J=13.1Hz), 4.05 (1H, d, J=13.0Hz), 3.74 (3H, s), 3.54 (1H, d, J=13.0Hz), 3.44 (1H, d, J=13.0Hz), 2.19 (3H, s), 1.53 (3H, bs)

質量分析値(ESI-MS) 513 (M<sup>+</sup>+23)

## 化合物 135

1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-[(2,3-ジヒドロキシプロピル)スルホニル]メチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.72 (2H, bs), 7.20-7.60 (6H, m), 6.21 (1H, q, J=6.5Hz), 6.11 (1H, bs), 3.76 (3H, s), 3.45-3.75 (2H, m), 2.50-2.70 (3H, m), 2.24 (3H, s), 2.02 (1H, bs), 1.60 (3H, bs)

質量分析値(ESI-MS) 499 (M<sup>+</sup>+23)

## 化合物 136

1-(2-クロロフェニル)エチル N-(3-メチル-5-(4-[(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)スルホニル]メチル)フェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 8.09 (1H, s), 7.20-7.75 (8H, m), 6.21 (1H, q, J=6.6Hz), 6.11 (1H, bs), 4.36 (2H, s), 2.24 (3H, s), 1.30-1.75 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 492 (M<sup>+</sup>+23)

## 化合物 137

1-(2-クロロフェニル) エチル N-[3-メチル-5-(4-[[1-(1-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)スルファニル]メチル]フェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.72 (2H, bs), 7.25-7.55 (6H, m), 6.21 (1H, q, J=6.5 Hz), 5.99 (1H, bs), 4.56 (2H, s), 3.94 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.30-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 507 (M<sup>+</sup>+23)

#### 化合物138

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(3-メチル-5-[4-[[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]スルファニル]メチル]フェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.73 (2H, bs), 7.20-7.55 (6H, m), 6.54 (1H, bs), 6.21 (1H, q, J=6.5 Hz), 6.12 (1H, bs), 3.74 (2H, s), 3.12 (2H, s), 2.75 (3H, d, J=4.9 Hz), 2.25 (3H, s), 1.30-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 474 (M<sup>+</sup>+1), 496 (M<sup>+</sup>+23)

#### 化合物139

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(5-(4-[[2-(2-フリルメチル)アミノ]-2-オキソエチル]スルファニル]メチル]フェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.20-7.75 (9H, m), 6.83 (1H, bs), 6.10-6.26 (4H, m), 4.32 (2H, d, J=5.4 Hz), 3.64 (2H, s), 3.05 (2H, s), 2.17 (3H, s), 1.30-1.65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 562 (M<sup>+</sup>+23)

#### 化合物140

エチル 2-((3-[4-[[1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル]アミノ]-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル)スルファニル)アセテート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.00-7.80 (8H, m), 6.32 (1H, bs), 6.20 (1H, q, J=6.4 Hz), 4.05-4.20 (2H, m), 3.81 (2H, s), 3.02 (2H, s), 2.24 (3H, s), 1.30-1.70 (3H, m), 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz)

質量分析値(ESI-MS) 487 (M<sup>+</sup>-1), 511 (M<sup>+</sup>+23)

#### 化合物141

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(5-(3-[[アリルスルファニル]メチル]フェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル)カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.00-7.75 (8H, m), 6.16 (1H, q, J=6.6 Hz), 5.95 (1H, bs), 5.65-5.77 (1H, m), 4.97-5.10 (2H, m), 3.60 (2H, s), 2.95 (2H, dt, J=7.1 Hz, J=1.1 Hz), 2.19 (3H, s), 1.45-1.60 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 441 (M<sup>+</sup>-1), 465 (M<sup>+</sup>+23)

#### 化合物142

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(3-メチル-5-(3-[[フェネチルスルファニル]メチル]フェニル)-4-イソキサゾリル)カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.00-7.75 (13H, m), 6.15 (1H, q, J=6.4 Hz), 5.90 (1H, bs), 3.64 (2H, s), 2.76 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.59 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.19 (3H, s), 1.45-1.52 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 505 (M<sup>+</sup>-1), 529 (M<sup>+</sup>+23)



## 化合物 1 4 3

1-(2-クロロフェニル)エチル N-(3-メチル-5-(3-[(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルファニル)メチル]フェニル)-4-イソキサゾリル)カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 6.00-8.00 (11H, m), 4.23 (2H, s), 2.23 (3H, s), 1.00-1.65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 468 (M<sup>+</sup>-1), 492 (M<sup>+</sup>+23)

## 化合物 1 4 4

4-[4-([1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ]-3-メチル-5-イソキサゾリル]エタノチオエイト

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.20-7.75 (8H, m), 6.05-6.15 (2H, m), 4.04 (2H, s), 2.28 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.25-1.65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 445 (M<sup>+</sup>+1)

## 化合物 1 4 5

1-(2-クロロフェニル)エチル N-(5-[4-([2-(アセチルアミノ)エチル]スルファニル)メチル]フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル)カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 6.80-7.75 (8H, m), 6.54 (1H, bs), 6.13 (1H, q, J=6.3Hz), 5.84 (1H, bs), 3.64 (2H, s), 3.24 (2H, d, J=5.8Hz), 2.46 (2H, t, J=5.8Hz), 2.16 (3H, s), 1.86 (3H, s), 1.25-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 488 (M<sup>+</sup>+1), 510 (M<sup>+</sup>+23)

## 化合物 1 4 6

メチル 3-(4-[4-([1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ]-3-エチル-5-イソキサゾリル]エタノチル)スルファニル]プロパノエート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.00-7.80 (8H, m),

95

6.21 (1H, q, J=6.4Hz), 5.97 (1H, bs), 3.75 (2H, s), 3.69 (3H, s), 2.54-2.73 (6H, m), 1.50-1.70 (3H, m), 1.30 (3H, t, J=7.6Hz)

質量分析値(ESI-MS) 503 (M<sup>+</sup>+1), 525 (M<sup>+</sup>+23)

## 化合物 1 4 7

3-(4-[4-([1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ]-3-エチル-5-イソキサゾリル]エタノチル)スルファニル]プロパノエート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 6.70-7.75 (8H, m), 6.00-6.18 (2H, m), 3.67 (2H, s), 2.49-2.64 (6H, m), 1.16-1.60 (6H, m)

質量分析値(ESI-MS) 489 (M<sup>+</sup>+1), 511 (M<sup>+</sup>+23)

## 化合物 1 4 8

2-(4-[4-([1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ]-3-メチル-5-イソキサゾリル]エタノチル)スルファニル]プロパノエート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.64 (2H, bs), 6.80-7.50 (6H, m), 6.14 (1H, q, J=6.5Hz), 3.86 (1H, d, J=13.7Hz), 3.74 (1H, d, J=13.7Hz), 3.21 (1H, q, J=7.3Hz), 2.17 (3H, s), 1.30-1.60 (3H, m), 1.33 (3H, d, J=7.3Hz)

質量分析値(ESI-MS) 475 (M<sup>+</sup>+1), 497 (M<sup>+</sup>+23)

## 化合物 1 4 9

1-(2-クロロフェニル)エチル N-(3-メチル-5-(4-([2-[(1H-2-ピロリル)カルボニル]アミノ]エチル)スルファニル)メチル]フェニル)-4-イソキサゾリル)カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.68 (2H, d, J=8.3Hz), 7.00-7.55 (7H, m), 6.89 (1H, bs), 6.52

96

(1H, s), 5.95-6.40 (3H, m), 3.76 (2H, s), 3.4  
5 (1H, bs), 3.11 (1H, bs), 2.63 (2H, s), 2.25  
(3H, s), 1.59 (3H, s)

質量分析値(ESI-MS)539 (M<sup>+</sup>+1)

#### 化合物150

1-(2-クロロフェニル) エチル N-[5-(4-[(2-クロロエチル)スルファニル]メチ  
ル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.71 (2H, bs), 7.00  
-7.60 (6H, m), 6.20 (1H, q, J=6.5Hz), 5.96 (1  
H, bs), 3.72 (2H, t, J=7.2Hz), 3.09 (2H, t, J=  
7.2Hz), 2.23 (3H, s), 1.30-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)417, 419 (M<sup>+</sup>+1), 441 (M<sup>+</sup>+23)

#### 化合物151

2-((4-[4-([1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ]-3-メチル-5-  
イソキサゾリル]ベンジル)スルファニル)-1-エタンスルフォニック アシッド  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 9.44 (1H, s), 7.40-  
8.00 (8H, m), 6.05 (1H, q, J=6.4Hz), 4.57 (1H,  
s), 3.85 (1H, s), 3.25-3.30 (2H, m), 2.70 (3H,  
s), 2.15-2.25 (2H, m), 1.30-1.45 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)509, 511 (M<sup>+</sup>-1)

#### 化合物152

3-((4-[4-([1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ]-3-メチル-5-  
イソキサゾリル]ベンジル)スルファニル)-1-プロパンスルフォニック アシッド  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 9.70 (1H, s), 7.30-  
7.90 (8H, m), 5.90-6.05 (1H, m), 4.52 (1H, s),  
3.76 (1H, s), 3.14-3.23 (2H, m), 2.48-2.53

97

(3H, m), 2.09-2.17 (2H, m), 1.75-1.90 (2H,  
m); 1.32 (3H, t, J=7.2Hz)

質量分析値(ESI-MS)523 (M<sup>+</sup>-1)

#### 化合物153

メチル 2-((4-[4-([1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ]-3-エ  
チル-5-イソキサゾリル]ベンジル)スルファニル)アセテート  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.25-7.80 (8H, m),  
6.21 (1H, q, J=6.6Hz), 5.97 (1H, bs), 3.85 (2  
H, s), 3.73 (3H, s), 3.07 (2H, s), 2.66 (2H, q,  
J=7.6Hz), 1.50-1.70 (3H, m), 1.30 (3H, t, J=  
7.6Hz)

質量分析値(ESI-MS)511 (M<sup>+</sup>+23)

#### 化合物154

2-((4-[4-([1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ]-3-エチル-5-  
イソキサゾリル]ベンジル)スルファニル)アセティック アシッド  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 6.75-7.60 (9H, m),  
6.03 (1H, q, J=6.4Hz), 3.40-3.65 (2H, m), 3.  
02 (2H, bs), 2.40-2.55 (2H, m), 1.10-1.46 (4  
H, m)

質量分析値(ESI-MS)497 (M<sup>+</sup>+23)

#### 化合物155

1-(2-フルオロフェニル)エチル N-[5-(4-(クロロメチル)フェニル]-3-メチル-4-  
イソキサゾリル]カルバメート  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.74 (2H, bs), 6.90  
-7.50 (6H, m), 6.13 (1H, q, J=6.6Hz), 6.02 (1  
H, bs), 4.60 (2H, s), 2.24 (3H, s), 1.50-1.70

98

(3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 387 ( $M^+ - 1$ )

## 化合物 156

メチル 3-(4-[4-([1-(2-フルオロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ]-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンゾイル)スルファニル)プロパノエート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.64 (2H, bs), 6.80-7.40 (6H, m), 6.06 (1H, q, J=6.6Hz), 5.99 (1H, bs), 3.68 (2H, s), 3.61 (3H, s), 2.59-2.60 (2H, m), 2.47-2.52 (2H, m), 2.16 (3H, s), 1.48-1.65 (3H, m)
質量分析値(ESI-MS) 495 ( $M^+ + 23$ )

## 化合物 157

3-(4-[4-([1-(2-フルオロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ]-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンゾイル)スルファニル)プロパノエート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.62 (2H, bs), 6.70-7.50 (6H, m), 6.12 (1H, bs), 6.05 (1H, q, J=6.4Hz), 3.67 (2H, s), 2.48-2.65 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.10 (2H, s), 1.16-1.64 (3H, m)
質量分析値(ESI-MS) 481 ( $M^+ + 23$ )

## 化合物 158

2-([3-[4-([1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ]-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンゾイル)スルファニル)-1-エタンスルファニル)アミノ

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 6.90-8.20 (8H, m), 6.00-6.20 (2H, m), 4.43 (1H, bs), 3.57 (2H, s), 2.55-3.20 (4H, m), 2.09 (3H, s), 1.00-1.75 (3H, m)
質量分析値(ESI-MS) 509, 511 ( $M^+ + 1$ )

## 化合物 159

3-([3-[4-([1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ]-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンゾイル)スルファニル)プロパノエート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.00-7.90 (8H, m), 6.28 (1H, bs), 6.18 (1H, q, J=6.4Hz), 3.67 (2H, s), 2.45-2.65 (4H, m), 2.20 (3H, s), 1.40-1.60 (3H, m)
質量分析値(ESI-MS) 473 ( $M - 1$ ) 497 ( $M^+ + 23$ )

## 化合物 160

1-(2-フルオロフェニル)エチル N-[5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-エチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.71 (2H, bs), 6.90-7.50 (6H, m), 6.10 (1H, q, J=6.6Hz), 5.95 (1H, bs), 4.58 (2H, s), 2.63 (2H, q, J=7.6Hz), 1.50-1.70 (3H, m), 1.27 (3H, t, J=7.6Hz)
質量分析値(ESI-MS) 401 ( $M^+ - 1$ )

## 化合物 161

2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル N-[5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.69 (2H, d, J=7.3Hz), 7.20-7.60 (7H, m), 6.32 (1H, bs), 6.10-6.20 (1H, m), 4.59 (2H, s), 2.24 (3H, s)
質量分析値(ESI-MS) 425 ( $M^+ + 1$ ), 445, 447 ( $M^+ + 23$ )

## 化合物 162

メチル 3-[[4-(3-メチル-4-[(2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエトキシ)カルボニル]ア  
ニル]アミノ)-5-イソキサゾリル]ベンジル]スルファニル]プロパノエート  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7. 20-7. 75 (9H, m),  
6. 25 (1H, bs), 6. 10-6. 20 (1H, m), 3. 75 (2H,  
s), 3. 69 (3H, s), 2. 66-2. 72 (2H, m), 2. 53-2.  
59 (2H, m), 2. 24 (3H, s)

質量分析値(ESI-MS) 531, 532 (M<sup>+</sup>+23)

#### 化合物 163

3-[[4-(3-メチル-4-[(2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエトキシ)カルボニル]ア  
ミノ)-5-イソキサゾリル]ベンジル]スルファニル]プロパノイック アジッド  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7. 20-7. 75 (9H, m),  
6. 54 (1H, bs), 6. 10-6. 20 (1H, m), 3. 72 (2H,  
s), 2. 50-2. 80 (4H, m), 2. 23 (3H, s)

質量分析値(ESI-MS) 493 (M<sup>+</sup>-1)

#### 化合物 164

2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル N-(5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-エ  
チル-4-イソキサゾリル) カルバメート  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7. 00-7. 75 (9H, m),  
6. 16-6. 26 (1H, m), 6. 00-6. 12 (1H, m), 4. 52  
(2H, s), 2. 57 (2H, q, J=7. 5Hz), 1. 21 (3H, t, J  
= 7. 5Hz)

質量分析値(ESI-MS) 437 (M<sup>+</sup>-1)

#### 化合物 165

メチル 3-((4-[3-エチル-4-([1-(2-フルオロフェニル)エトキシ]カルボニル)ア  
ミノ)-5-イソキサゾリル]ベンジル)スルファニル]プロパノエート  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 6. 80-7. 75 (8H, m),

6. 06 (1H, q, J=6. 6Hz), 5. 90 (1H, bs), 3. 68 (2  
H, s), 3. 62 (3H, s), 2. 54-2. 65 (4H, m), 2. 47-  
2. 53 (2H, m), 1. 30-1. 65 (3H, m), 1. 21 (3H, t,  
J=7. 6Hz)

質量分析値(ESI-MS) 485 (M<sup>+</sup>-1), 509 (M<sup>+</sup>+23)

#### 化合物 166

メチル 3-[[4-(3-エチル-4-[(2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエトキシ)カルボ  
ニル]アミノ)-5-イソキサゾリル]ベンジル]スルファニル]プロパノエート  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7. 10-7. 70 (9H, m),  
6. 20 (1H, bs), 6. 00-6. 13 (1H, m), 3. 67 (2H,  
s), 3. 61 (3H, s), 2. 46-2. 64 (6H, m), 1. 21 (3H,  
t, J=7. 4Hz)

質量分析値(ESI-MS) 521 (M<sup>+</sup>-1), 545 (M<sup>+</sup>+23)

#### 化合物 167

3-((4-[3-エチル-4-([1-(2-フルオロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ)-  
5-イソキサゾリル]ベンジル)スルファニル]プロパノイック アジッド  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 6. 80-7. 70 (8H, m),  
6. 05 (1H, q, J=6. 6Hz), 5. 94 (1H, bs), 3. 69 (2  
H, s), 2. 49-2. 65 (6H, m), 1. 25-1. 70 (3H, m),  
1. 21 (3H, t, J=7. 6Hz)

質量分析値(ESI-MS) 471 (M<sup>+</sup>-1), 495 (M<sup>+</sup>+23)

#### 化合物 168

エチル 2-((4-[4-([1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ]-3-メ  
チル-5-イソキサゾリル]ベンジル)オキシ)アセテート  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7. 75 (2H, bs), 7. 25  
-7. 55 (6H, m), 6. 22 (1H, q, J=6. 5Hz), 6. 03 (1

H, bs), 4. 67 (2H, s), 4. 24 (2H, q, J=7. 2 Hz), 4. 12 (2H, s), 2. 25 (3H, s), 1. 40-1. 70 (3H, m), 1. 30 (3H, t, J=7. 2 Hz)

質量分析値(ESI-MS) 495 ( $M^+ + 23$ )

#### 化合物 169

エチル 2-[(4-(3-メチル-4-[(2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエトキシ)カルボニル]アミノ)-5-イソキサゾリル)ペンジル]オキシ]アセテート

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  7. 65-7. 75 (2H, m), 7. 20-7. 60 (7H, m), 6. 44 (1H, bs), 6. 10-6. 20 (1H, m), 4. 66 (2H, s), 4. 25 (2H, q, J=7. 2 Hz), 4. 13 (2H, s), 2. 23 (3H, s), 1. 30 (3H, t, J=7. 2 Hz)

質量分析値(ESI-MS) 491 ( $M^+ - 1$ )

#### 実施例 170

ヒト型 EDG-2 発現 HepG2 細胞株の樹立

PCR(polymerase chain reaction)法により human brain cDNA library (Clontech Laboratories Inc., USA) から 619 の報告(Biochem. Biophys. Res. Commun. 231: 619 (1997))に相当する約360bpのDNA断片を得た。全塩基配列をDNA-ジークエンサーにより決定し 619 の報告(Biochem. Biophys. Res. Commun. 231: 619 (1997))と完全に一致していることを確認した。クローニングされたヒト型 EDG-2 を cDNA を動物発現用ベクターである pEFneo (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 158 (1994))に導入し、ヒト型 EDG-2 発現プラスミドを得た。ヒト型 EDG-2 発現プラスミドを電気穿孔法によって HepG2 細胞に導入した。導入後 3~4 日ごとに選択培養を交換しながら培養を継続し、出現したコロニーを得た。これらの細胞に対する LPA による Ca<sup>2+</sup>上昇作用、細胞増殖作用、[<sup>3</sup>H]LPA の結合量などを調べて、ヒト型 EDG-2 を高発現している細胞株(ヒト型 EDG-2/HepG2)を得、下記の実施例 104, 105 における活性測定のために使用した。

#### 実施例 171

細胞活性化作用(細胞内 Ca<sup>2+</sup>濃度上昇作用)阻害活性の測定

ヒト型 EDG-2/HepG2 細胞を 0.1% BSA(bovine serum albumin)を含む HEPES buffer で洗浄したのち、0.1% BSA 含有 HEPES buffer に懸濁させた。蛍光指示薬である fura-2/AM(和光純薬)を添加して室温で 45 分間振とうすることにより細胞内に取り込ませた。細胞を洗浄したあと 0.1% BSA 含有 HEPES buffer に懸濁し、細胞内 Ca<sup>2+</sup>濃度の測定を FDS2000 (浜松ホトニクス)で行った。なお、被験化合物として、化合物 No. 1~102 については実施例 1~102 によって得られたものを用いた。細胞懸濁液に被験物質を添加し、その後 LPA を添加して被験物質の LPA による細胞内 Ca<sup>2+</sup>濃度上昇作用阻害作用を検討した。被験物質を添加しない場合の LPA による細胞内 Ca<sup>2+</sup>濃度上昇を 100% とし、細胞内 Ca<sup>2+</sup>濃度上昇を 50% 阻害する濃度(IC<sub>50</sub>値)を求めた。IC<sub>50</sub>値が低い化合物ほど LPA 受容体拮抗作用が高いことを示す。結果を表 1 に示す。

表 1

化合物No.	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
化合物1	100
化合物2	30~100
化合物3	3
化合物4	3
化合物5	10~30
化合物6	10
化合物7	30
化合物8	3~10
化合物9	10~30
化合物10	100~
化合物11	10~30
化合物12	30~100
化合物13	30
化合物14	30~100
化合物15	30
化合物16	3~10
化合物17	3
化合物18	3
化合物19	3~10
化合物20	3
化合物21	3
化合物22	3~10
化合物23	10
化合物24	100
化合物25	30~100
化合物26	100
化合物27	30
化合物28	10~30
化合物29	10
化合物30	3~10
化合物31	10
化合物32	3
化合物33	3~10
化合物34	10
化合物35	3~10
化合物36	3~10
化合物37	30
化合物38	10
化合物39	10
化合物40	10
化合物41	3~10
化合物42	10
化合物43	3~10

化合物44	3
化合物45	3
化合物46	3~10
化合物47	1
化合物48	3~10
化合物49	10~30
化合物50	10~30
化合物51	10~30
化合物52	30
化合物53	30
化合物54	10~30
化合物55	3~10
化合物56	3~10
化合物57	3
化合物58	10
化合物59	3~10
化合物60	1~3
化合物61	3~10
化合物62	3
化合物63	30
化合物64	10~30
化合物65	10~30
化合物66	10
化合物67	3

表 1 のつづき

化合物No.	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
化合物68	3~10
化合物69	3~10
化合物70	1~3
化合物71	3
化合物72	10~30
化合物73	1~3
化合物74	1~3
化合物75	3~10
化合物76	1~3
化合物77	1~3
化合物78	30
化合物79	3
化合物80	1~3
化合物81	30~100
化合物82	10~30
化合物83	10
化合物84	3~10
化合物85	3~10
化合物86	1~3
化合物87	3
化合物88	3~10
化合物89	10~30
化合物90	10
化合物91	10~30
化合物92	10~30
化合物93	3~10
化合物94	30~100
化合物95	30~100
化合物96	30~100
化合物97	30~100
化合物98	30~100
化合物99	30~100
化合物100	30~100
化合物101	30~100
化合物102	30~100

表 1 のつづき

化合物No.	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
化合物103	10
化合物104	10~30
化合物105	10~30
化合物106	3~10
化合物107	3~10
化合物108	3~10
化合物109	10~30
化合物110	10~30
化合物111	10~30
化合物112	10~30
化合物113	10~30
化合物114	10~30
化合物115	1~3
化合物116	30~100
化合物117	3~10
化合物118	1~3
化合物119	3~10
化合物120	3~10
化合物121	3~10
化合物122	3~10
化合物123	3~10
化合物124	10~30
化合物125	10~30
化合物126	3~10
化合物127	3~10
化合物128	3~10
化合物129	3~10
化合物130	3~10
化合物131	3
化合物132	3
化合物133	10
化合物134	3~10
化合物135	3~10
化合物136	3~10
化合物137	3~10
化合物138	3~10
化合物139	10
化合物140	3~10
化合物141	3~10
化合物142	3~10
化合物143	3~10
化合物144	1~3
化合物145	3~10

化合物146	3~10
化合物147	3~10
化合物148	10~30
化合物149	10~30
化合物150	3
化合物151	3~10
化合物152	3~10
化合物153	3~10
化合物154	3~10
化合物155	3~10
化合物156	10
化合物157	3
化合物158	3~10
化合物159	3
化合物160	3~10
化合物161	3~10
化合物162	3~10
化合物163	3~10
化合物164	3~10
化合物165	3~10
化合物166	10
化合物167	3~10
化合物168	3~10
化合物169	3~10

上記の表1から明らかなように、試験した化合物のほとんどが $IC_{50}$  100  $\mu$ M以下であり、特に化合物No.3, 4, 6, 8, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 75, 76, 77, 79, 80, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 90, 93, 103, 106~108, 115, 117~123, 126~147, 150~169は $IC_{50}$  10  $\mu$ M以下であり、LPA受容体拮抗作用が高いことがわかる。

#### 実施例172

[ $^3H$ ]チミジン取りこみ促進作用に対する阻害作用の測定

10%ウシ血清を含むDMEM(Dulbecco's modified eagle medium)に懸濁したヒト型EDG-2/HepG2細胞を96穴プレートに播種し、翌日無血清DMEMに交換した。24時間後にLPA含有あるいは不含DMEMに交換して16時間培養したのち、[ $^3H$ ]チミジンを

添加した。[ $^3H$ ]チミジン添加より8時間培養したのちにPBS(Phosphate-buffered saline)で細胞を洗浄し、細胞に取りこまれた[ $^3H$ ]チミジンをBetaplateフィルタカウンタシステム(アマシャムファルマシアバイオテク)によって測定した。LPA添加ウエルでの[ $^3H$ ]チミジン取りこみとLPA非添加ウエルでの[ $^3H$ ]チミジン取りこみの差をLPAによる[ $^3H$ ]チミジン取りこみ促進分とした。被酸化化合物を添加しない場合の[ $^3H$ ]チミジン取りこみ促進を100%とし、これを50%抑制する被酸化化合物の濃度( $IC_{50}$ )を求めた。被酸化化合物はLPA添加直前に添加した。その結果を表2に示す。

表2

化合物No.	増進阻害 $IC_{50}$ ( $\mu$ M)
化合物4	1
化合物20	1
化合物32	1
化合物47	0.3
化合物62	3
化合物67	1
化合物71	1



表2のつづき

化合物No.	増殖阻害IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
化合物103	0.3
化合物104	3
化合物105	1
化合物106	1~3
化合物107	0.03~0.1
化合物108	0.1~0.3
化合物109	1~3
化合物110	0.3~1
化合物111	1~3
化合物112	0.3~1
化合物113	0.1~0.3
化合物114	0.3~1
化合物115	0.01~0.03
化合物116	0.3~1
化合物117	0.03~0.1
化合物118	0.1~0.3
化合物119	0.1~0.3
化合物120	0.1~0.3
化合物121	0.03~0.1
化合物122	0.1~0.3
化合物123	0.1~0.3
化合物124	0.1~0.3
化合物125	0.1~0.3
化合物126	0.01~0.03
化合物127	0.1~0.3
化合物128	0.1~0.3
化合物129	0.3~1
化合物130	0.3~1
化合物132	0.3~1
化合物133	0.1~0.3
化合物134	0.1~0.3
化合物135	0.1~0.3
化合物136	0.1~0.3
化合物137	0.1~0.3
化合物138	0.1~0.3
化合物139	0.03~0.1
化合物140	0.3~1
化合物141	0.3~1
化合物142	0.3
化合物143	0.1~0.3
化合物144	0.03~0.1
化合物145	0.3~1

化合物146	0.03~0.3
化合物147	0.03~0.1
化合物148	0.1~0.3
化合物149	0.03
化合物150	0.1~0.3
化合物151	0.1
化合物152	0.3
化合物153	0.3
化合物154	0.1~0.3
化合物156	0.3~1
化合物157	0.3~1
化合物158	1
化合物159	0.3
化合物161	1~3
化合物162	0.03~0.1
化合物163	0.03~0.1
化合物164	0.3~1
化合物165	0.1~0.3
化合物166	0.1
化合物167	0.03~0.1
化合物168	1
化合物169	1~3

上記の表2から明らかなように、本発明の化合物は細胞への<sup>3</sup>Hチミジンの取り込みを著しく阻害することがわかる。このことは本発明の化合物が細胞増殖阻害作用を有することを示すものである。表2に示される化合物は単なる代換例であり、表1に示す他の化合物も同様に<sup>3</sup>Hチミジンの取り込みを阻害する。

実施例173

乳酸脱炭末梢循環障害モデルに対する作用の評価

臨床上の閉塞性動脈硬化症(ASO)をはじめとする末梢動脈閉塞症は共通して下肢に壊瘍ないし壊死をしばしば伴う慢性疾患であり、患部上流の動脈の血管性閉塞により病変が悪化する。したがって、上記疾患に対する治療の目標は虚血症状の進行を抑え消失させることであり、そのために抗血小板凝集や抗血液凝固薬がしばしば用いられる。リゾホスファチジン酸(LPA)は活性化された血小板から放出されることが知られているので、本発明に係る化合物が上記疾患に対する治療効果を示すことは十分に期待できる。そこで、末梢動脈閉塞症の動物モデルとし

て用いられるラットの乳酸酪免疫系損傷モデルに対し、本発明に係る化合物の一つであるID3016511（化合物115）を一例として選択して、該化合物を飲モデルに連日投与し、その薬効について検討した。

試験には13週齢のウィスター系雌性ラットを1群10匹として使用した。ペントバルビタールナトリウム40 mg/kgの腹腔内投与麻酔下に背位に固定後、左大腿部を切開して大腿動脈内に5%乳酸溶液を0.1 ml投与した。乳酸投与部位に外科用接着剤を滴下して止血後、感染防止のためペニシリンG溶液を滴下して切開部を縫合した。白色粉末で水に難溶性の放散化合物ID3016511は0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム（0.5%CMC-Na）水溶液に懸濁させ、最高用量が60 mg/5 ml/kg（body weight）、投与量が20 mg/5 ml/kg（body weight）になるように被験液を調製した。溶媒および被験液は乳酸投与2時間前、その後1日2回7時間以上の間隔をあけて13日間反復経口投与した。なお、陽性対照物質としてチクロロピジン（シグマ）を使用し、0.5%CMC-Na水溶液で300 mg/5 ml/kg（body weight）になるように調製した。陽性対照は乳酸投与3時間前に投与した後は、上記被験化合物と同様に1日2回ずつ13日間反復経口投与した。足肢病変進行度の観察は、乳酸投与3日後、7日後、および14日後に行ない、次の0～4の基準によりスコア化した。（スコア）

- 0：病変なし
- 1：黒変が爪先端に限られる
- 2：黒変が指部におよぶ
- 3：指の腐死
- 4：指の脱落

各指毎にスコア付けを行い、各指のスコアの総和を病変指数とした。さらに障害が足趾部におよぶ場合は5ポイントを加えた。

本試験の結果を表3に示す。試験結果は平均±標準誤差で表示した。対照群と被験物質群の有意差検定は、ノンパラメトリックなDunnettの検定を行なった。対照群と陽性対照物質群の有意差検定には、ノンパラメトリック検定法としてWilcoxon検定を行なった。対照群の病変指数は、乳酸投与後3日後で2.5±0.5、

7日後で4.3±0.9、14日後で7.7±1.5を示した。ID3016511 20 mg/kgの14日間反復投与では、対照群と同程度の病変の進行が認められた。ID3016511 60 mg/kgの反復投与では、乳酸投与3日後より病変指数の抑制傾向を示し、乳酸投与14日後で病変指数を有意に抑制した。陽性対照物質であるチクロロピジン300 mg/kgの単回投与では、乳酸投与3日後より病変指数を有意に抑制した。

以上の結果より、本発明に係る化合物ID3016511（化合物115）は60 mg/kgでは足肢病変の進行を抑制した。化合物115と構造的に類似の表1記載の他の化合物もまた同様の作用を示すと考えられる。

表3 ラットにおける乳酸酪免疫系損傷モデルに対するID3016511及びチクロロピジン(ticlopidine)の効果

薬剤	用量 (mg/kg, 2回/日)	動物の 数	病変のスコア			
			乳酸注入後の日数			
			3	7	14	
対照		10	2.5 ± 0.5	4.3 ± 0.9	7.7 ± 1.6	
ID3016511	20	10	2.6 ± 0.8	4.3 ± 1.0	6.9 ± 1.4	
	60	10	1.1 ± 0.4	1.9 ± 0.5	3.2 ± 0.7	
チクロロピジン	300	10	0.4 ± 0.2 <sup>a</sup>	1.2 ± 0.4 <sup>a</sup>	1.6 ± 0.4 <sup>a</sup>	

a): 0.5% CMC-Na (5 ml/kg, p.o.)

b): チクロロピジンは乳酸処理の3時間後に1回投与された。

各値は平均 ± S.E.を示す。

\*: 対照との有意差 (P<0.05) (ノンパラメトリック Dunnett検定)

# and #: 対照との有意差 (各々 P<0.05 及び P<0.01) (Wilcoxon検定)

#### 実施例174

BrdU取りこみ促進作用に対する阻害作用の測定

無血清DMEMに懸濁したヒト脳腫瘍細胞 (U87MG) および卵巣癌細胞 (SKOV3) を96穴プレートに播種し、24時間後に化合物115およびLPA (3μM) を添加して16時間培養したのちBrdUを添加した。BrdU添加より3時間培養し、Cell

proliferation ELISA system (RPN250, Amersham LIFE SCIENCE) を用いて細胞に取りこまれたBrdUを450nmにおける吸光度で測定した。その結果を図2Aおよび図2Bに示す。

これらの図から明らかなように、化合物115は癌細胞の増殖を0.3μM以上の濃度で濃度依存的に抑制した。

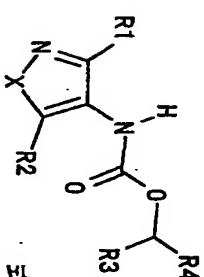
#### 産薬上の利用可能性

本発明はLPA受容体拮抗作用を有するアゾール化合物およびその薬学的に許容される塩を含有してなる製剤を提供する。該製剤は経皮的冠動脈形成術(PTCA)後の再狭窄、動脈硬化、動脈閉塞症、悪性および良性増殖性疾患、各種炎症性疾患、腎臓疾患、腫瘍細胞の増殖抑制、癌の浸潤転移、脳あるいは末梢神経障害などの予防・治療として優れた作用を示す。

上記において、本発明を具体例を挙げながら説明してきたが、本発明は、上記の実施例に限定されることなく添付の請求の範囲に記載される本発明の思想および範囲を逸脱しない限り、均等の範囲内で変形および変更が可能であると理解されるべきである。さらにまた、本明細書中で引用された種々の文献(特許および特許出願を含む。)は、その全体を本明細書に参照として含めるものとする。

#### 請求の範囲

##### 1. 一般式(1)



式(1)

[式中、

R1は、置換基を有してもよい、アルキル基、アリール基、複素環式基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、あるいはハロゲン原子を表し；

R2は、置換基を有してもよい、アルキル基、アリール基、複素環式基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、あるいはハロゲン原子を表し；

R3は、水素原子、低級アルキル基あるいはハロゲン化アルキル基を表し；

R4は、(I)置換基を有してもよい、フェニル基、アリール基、あるいは複素環式基、(II)置換あるいは無置換のアルキル基、および(III)置換あるいは無置換のアルケニル基からなる群から選択される基を表し；

Xは、酸素原子あるいは硫黄原子を表し；

但し、R3とR4は、それらが結合している炭素原子と一緒に5～10員環構造を形成してもよい、また、R3が水素原子である場合、R4がメチル基を除く基を表す。]

で表される化合物またはその塩。

2. R1が、ハロゲン原子、または(I)アルキルオキシ基、(II)アルキルチオ基、(III)アルキルアミノ基、(IV)シアノ基、(V)ニトロ基、(VI)環状アミノ基、および(VII)ハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有してもよい低級アルキル基であり；

R2が、(I)ハロゲン原子、

(11) (1) ヒドロキシ基、(2) チオール基、(3) アミノ基、(4) アルキルオキシ基、  
(5) アルキルチオ基、(6) アルキルスルフィニル基、(7) アルキルスルホニル基、  
(8) モノー又はジ－アルキルアミノ基、(9) アシルオキシ基、(10) アシルチオ基、  
(11) アシルアミノ基、(12) アリールオキシ基、(13) アリールチオ基、(14) アリール  
スルフィニル基、(15) アリールスルホニル基、(16) アリールアミノ基、(17) ア  
ルキル－又はアリール－スルホニルアミノ基、(18) アルキル－又はアリール－  
ウレイド基、(19) アルキルオキシ又はアリールオキシ－カルボニルアミノ基、  
(20) アルキルアミノ－又はアリールアミノ－カルボニルオキシ基、(21) カルボキ  
シル基、(22) ニトロ基、(23) 複素環式基、(24) シアノ基、(25) 環状アミノ基、  
および(26) ハロゲン原子からなる群から選ばれた置換基を有してもよい低級  
アルキル基、

(III) ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(IV) ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、(V) シクロアルキル基、(VI) アリール基、(VII) アリールオキシ基、(VIII) アシルアミノ基、(IX) アシルオキシ基、(X) ヒドロキシ基、(XI) ニトロ基、(XII) シアノ基、(XIII) アミノ基、(XIV) モノ又はジアルキルアルアミノ基、(XV) アリアルアルアミノ基、(XVI) アルキル又はアリールスルホニルアミノ基、(XVII) アルキル又はアリールウレイド基、(XVIII) アルキルオキシ又はアリールオキシカルボニルアミノ基、(XIX) アルキルアミノ又はアリールアミノカルボニルオキシ基、(XX) アルキルオキシ又はアリールオキシカルボニル基、(XXI) アシル基、(XXII) カルボキシ基、(XXIII) カルボモイル基、(XXIV) モノ又はジアルキルカルボモイル基、(XXV) 環状アミノ基、および(XXVI) アルキル又はアリールスルホニル基からなる群から選ばれた置換基を有してもよいアリール基または芳香族複素環である、請求項1記載の化合物またはその塩。

### 3. RIが、(I) ハロゲン原子、

(11) (1) ヒドロキシ基、(2) チオール基、(3) アミノ基、(4) アルキルオキシ基、  
(5) アルキルチオ基、(6) アルキルスルフィニル基、(7) アルキルスルホニル基、  
(8) モノ一又はジ一アルキルアミノ基、(9) アシルオキシ基、(10) アシルチオ基、  
(11) アシルアミノ基、(12) アリールオキシ基、(13) アリールチオ基、(14) アリー

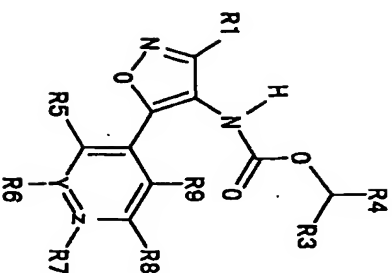
ルスルフィニル基、(15)アリールスルホニル基、(16)アリールアミノ基、(17)アリールキル—又はアリール—スルホニルアミノ基、(18)アルキル—又はアリール—ウレイド基、(19)アルキルオキシ—又はアリールオキシ—カルボニルアミノ基、(20)アルキルアミノ—又はアリール—カルボニルオキシ基、(21)カルボキシル基、(22)ニトロ基、(23)複素環式基、(24)シアノ基、(25)環状アミノ基、および(26)ハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい近級アルキル基。

(III) ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(IV) ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、(V) シクロアルキル基、(VI) アリール基、(VII) アリールオキシ基、(VIII) アシルアミノ基、(IX) アシルオキシ基、(X) ヒドロキシ基、(XI) ニトロ基、(XII) シアノ基、(XIII) アミノ基、(XIV) モノ又はジ—アルキルアミノ基、(XV) アリールアミノ基、(XVI) アルキル又はアリール—スルホニルアミノ基、(XVII) アルキル—又はアリール—ウレイド基、(XVIII) アルキルオキシ—又はアリールオキシ—カルボニル基、(XIX) アルキルアミノ—又はアリールアミノ—カルボニルオキシ基、(XX) アルキルオキシ—又はアリールオキシ—カルボニル基、(XXI) アシル基、(XXII) カルボキシ基、(XXIII) カルバモイル基、(XXIV) モノ又はジ—アルキルカルバモイル基、(XXV) 環状アミノ基、および(XXVI) アルキル又はアリール—スルホニル基からなる群から選ばれた置換基を有していてもよいアリール基または芳香族基環であり；

R2が、ハロゲン原子、または(I)アルキルオキシ基、(II)アルキルチオ基、(III)アルキルアルミノ基、(IV)シアノ基、(V)ニトロ基、(VI)環状アミノ基、および(VII)ハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有してもよい低級アルキル基である。請求項1記載の化合物またはその塩。

4. Xが酸素原子である、請求項2または3記載の化合物またはその塩。

## 5. 一般式〔2〕



式 [2]

〔式中、R1、R3およびR4は上記と同義であり；

YおよびZはそれぞれ独立に、炭素原子あるいは窒素原子であり；

R5、R6、R7、R8、及びR9はそれぞれ独立に、(1)水素原子、(11)ハロゲン原子、(111)(1)ヒドロキシ基、(2)アミノ基、(3)アルキルオキシ基、(4)アルキルチオ基、(5)アルキルスルフィニル基、(6)アルキルスルホニル基、(7)モノ-又はジ-アルキルアミノ基、(8)テシルオキシ基、(9)テシルアミノ基、(10)アリールオキシ基、(11)アリールチオ基、(12)アリールスルフィニル基、(13)アリールスルホニル基、(14)アリールアミノ基、(15)アルキル-又はアリール-スルホニルアミノ基、(16)アルキル-又はアリール-ウレイド基、(17)アルキルオキシ-又はアリールオキシ-カルボニルアミノ基、(18)アルキルアミノ-又はアリールアミノ-カルボニルオキシ基、(19)シアノ基、(20)環状アミノ基、および(21)ハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、(1V)ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(V)シクロアルキル基、(VI)アリール基、(VII)アリールオキシ基、(VIII)テシルアミノ基、(IX)テシルオキシ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノ-又はジ-アルキルアミノ基、(XV)アリールアミノ基、(XVI)アルキル-又はアリール-スルホニルアミノ基、(XVII)アルキル-又はアリール-ウレイド基、(XVIII)アルキルオキシ-又はアリールオキシ-カルボニルアミノ基、

(XIX) アルキルアミノ-又はアリールアミノ-カルボニルオキシ基、(XX) アルキルオキシ-又はアリールオキシ-カルボニル基、(XXI) テシル基、(XXII) カルボキシ基、(XXIII) カルバモイル基、(XXIV) モノ-又はジ-アルキルカルバモイル基、(XXV) 環状アミノ基、および(XXVI) アルキル又はアリールスルホニル基からなる群から選ばれる基であり、

但し、Yが窒素原子である場合、R6は存在しない、また、Zが窒素原子である場合R7は存在しない、]

で表される、請求項2記載の化合物またはその塩。

6. R1が、メチル基あるいはエチル基であり；

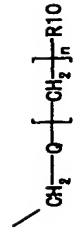
R3が、水素原子、メチル基あるいはトリフルオロメチル基であり；

R4が、(1)ハロゲン原子、(11)ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、

(111)ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(1V)ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、(V)シクロアルキル基、(VI)アリール基、(VII)アリールオキシ基、(VIII)テシルアミノ基、(IX)テシルオキシ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノ-又はジ-アルキルアミノ基、(XV)アリールアミノ基、(XVI)アルキル又はアリール-スルホニルアミノ基、(XVII)アルキル-又はアリール-ウレイド基、(XVIII)アルキルオキシ-又はアリールオキシ-カルボニルアミノ基、(XIX)アルキルアミノ-又はアリールアミノ-カルボニルオキシ基、(XX)アルキルオキシ-又はアリールオキシ-カルボニル基、(XXI)カルバモイル基、(XXII)カルバモイル基、(XXIII)カルバモイル基、(XXIV)モノ-又はジ-アルキルカルバモイル基、(XXV)環状アミノ基、および(XXVI)アルキル又はアリールスルホニル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基であり；

YおよびZが炭素原子であり；

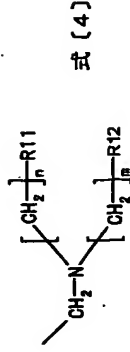
R6およびR7の少なくとも一方が、ハロゲン原子、クロロメチル基、ヒドロキシメチル基、シアノ基、トリフルオロメトキシ基、下記式〔3〕



式〔3〕

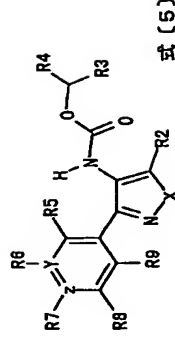
〔式中、nは0～5であり；Qは、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、あるいはスルホニル基であり；

R10は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、モノー又はジ－アルキルアミノ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、アルキルオキシ－又はアリールオキシ－カルボニル基、カルバモイル基、モノー又はジ－アルキルカルバモイル基、アシル基、アリール基、環状アミノ基、および複素環式基からなる群から選ばれる基である。〕で表される基、あるいは、下記式〔4〕



〔式中、nおよびmはそれぞれ0～5であり；  
R11およびR12はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、モノー又はジ－アルキルアミノ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、アルキルオキシ－又はアリールオキシ－カルボニル基、カルバモイル基、モノー又はジ－アルキルカルバモイル基、アシル基、アリール基、環状アミノ基、およびヘテロ環式基からなる群から選ばれる基であるか；あるいは、R11およびR12は一緒になって複素原子以外に、酸素原子または硫黄原子を1～3個含む5～8員の複素環式基を形成してもよい。〕で表される基である、請求項5記載の化合物またはその塩。

## 7. 一般式〔5〕



〔式中、R2、R3およびR4は、上記と同様であり；

YおよびZはそれぞれ独立に、炭素原子あるいは窒素原子であり；

R5、R6、R7、R8、及びR9はそれぞれ独立に、(1)水素原子、(11)ハロゲン原子、(111)(1)ヒドロキシ基、(2)アミノ基、(3)アルキルオキシ基、(4)アルキルチオ基、(5)アルキルスルフィニル基、(6)アルキルスルホニル基、(7)モノー又はジ－アルキルアミノ基、(8)アシルオキシ基、(9)アシルアミノ基、(10)アリールオキシ基、(11)アリールチオ基、(12)アリールスルフィニル基、(13)アリールスルホニル基、(14)アリールアミノ基、(15)アルキル－又はアリール－スルホニルアミノ基、(16)アルキル－又はアリール－ウレイド基、(17)アルキルオキシ－又はアリールオキシ－カルボニルアミノ基、(18)アルキルアミノ－又はアリールアミノ－カルボニルオキシ基、(19)シアノ基、(20)環状アミノ基、および(21)ハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、(IV)ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(V)シクロアルキル基、(VI)アリール基、(VII)アリールオキシ基、(VIII)アシルアミノ基、(IX)アシルオキシ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノー又はジ－アルキルアミノ基、(XV)アリールアミノ基、(XVI)アルキル又はアリール－スルホニルアミノ基、(XVII)アルキル－又はアリール－ウレイド基、(XVIII)アルキルオキシ－又はアリールオキシ－カルボニルアミノ基、(XIX)アルキルアミノ－又はアリールアミノ－カルボニルオキシ基、(XX)アルキルオキシ－又はアリールオキシ－カルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カル

ボキシル基、(XXIII)カルバモイル基、(XXIV)モノ又はジ-アルキルカルバモイル基、(XXV)環状アミノ基、および(XXVI)アルキル又はアリールホルニル基からなる群から選ばれる基であり、

但し、Yが窒素原子である場合、R6は存在しない、また、Zが窒素原子である場合R7は存在しない。」

で表される、請求項3記載の化合物またはその塩。

8. R2が、メチル基あるいはエチル基であり；

R3が、水素原子、メチル基あるいはトリフルオロメチル基であり；

R4が、(I)ハロゲン原子、(II)ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(III)ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、(V)シクロアルキル基、(VI)アリアル基、(VII)アリールオキシ基、(VIII)アシルアミノ基、(IX)アシルアミド基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノ又はジ-アルキルアミノ基、(XV)アリールアミノ基、(XVI)アルキル又はアリールホルニルアミノ基、(XVII)アルキル又はアリールウレイド基、(XVIII)アルキルオキシ又はアリールオキシ-カルボニルアミノ基、(XIX)アルキルアミノ又はアリールアミノ-カルボニルオキシ基、(XX)アルキルオキシ又はアリールオキシ-カルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カルボキシル基、(XXIII)カルバモイル基、(XXIV)モノ又はジ-アルキルカルバモイル基、(XXV)環状アミノ基、および(XXVI)アルキル又はアリールホルニル基からなる群から選ばれる置換基を含むとしてもよいフェニル基であり；

YおよびZがそれぞれ独立に、炭素原子であり；

R6あるいはR7の少なくとも一方が、ハロゲン原子、クロロメチル基、ヒドロキシメチル基、シアノ基、トリフルオロメチル基、下記式(3)



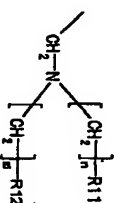
式(3)

123

[式中、nは0～5であり；

Rは酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、あるいはスルホニル基であり；

R10は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、モノ又はジ-アルキルアミノ基、アリアルオキシ基、アリアルチオ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルキルオキシ又はアリールオキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ又はジ-アルキルカルバモイル基、アシル基、アリール基、環状アミノ基、および複素環式基からなる群から選ばれる基である。]で表される基、あるいは、下記式(4)



式(4)

[式中、nおよびmはそれぞれ0～5であり；

R11およびR12はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、モノ又はジ-アルキルアミノ基、アリアルオキシ基、アリアルチオ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルキルオキシ又はアリールオキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ又はジ-アルキルカルバモイル基、アシル基、アリール基、環状アミノ基、およびヘテロ環式基からなる群から選ばれる基であるか；あるいは、R11およびR12は一緒になって複素環式基を形成してもよい、]で表される基である、請求項7記載の化合物またはその塩。

9. R4が、(I)ハロゲン原子、(II)ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(III)ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(IV)ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、(VIII)アシルアミノ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノ又はジ-アルキルアミ

124

ノ基、(XX)アルキルオキシシ-又はアリーロキシカルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カルボキシシル基および (XXV)環状アミノ基からなる群から選ばれた置換基を有しているもよいフェニル基である、請求項5〜8のいずれかに記載の化合物またはその塩。

10. R4が、無置換フェニル、2-クロロフェニル、2-プロモフェニルあるいは2-フルオロフェニルである、請求項5〜8のいずれかに記載の化合物またはその塩。

11. 請求項1〜10のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有するリゾホスファチジン酸 (LPA) 受容体拮抗剤。

12. 請求項1〜10のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する細胞増殖性疾患の治療剤または予防剤。

13. 請求項1〜10のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する炎症性疾患の治療剤または予防剤。

14. 請求項1〜10のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する腎疾患の治療剤または予防剤。

15. 請求項1〜10のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する脳あるいは末梢神経障害の治療剤または予防剤。

16. 請求項1〜10のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する動脈閉塞症の治療剤または予防剤。

17. 請求項1〜10のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

図 1 (A)

化合物103	
化合物104	
化合物105	
化合物106	
化合物107	
化合物108	
化合物109	
化合物110	



図 1 (B)

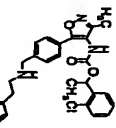
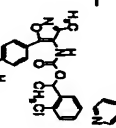
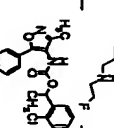
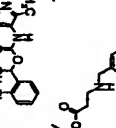
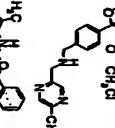
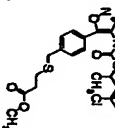
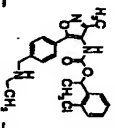
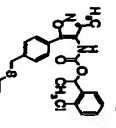
化合物111	
化合物112	
化合物113	
化合物114	
化合物115	
化合物116	
化合物117	
化合物118	

図 1 (C)

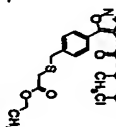
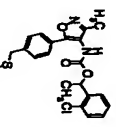
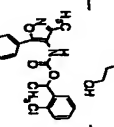
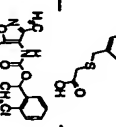
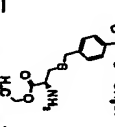
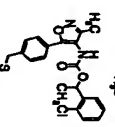
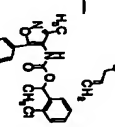
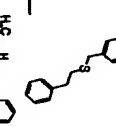
化合物119	
化合物120	
化合物121	
化合物122	
化合物123	
化合物124	
化合物125	
化合物126	

图 1 (D)

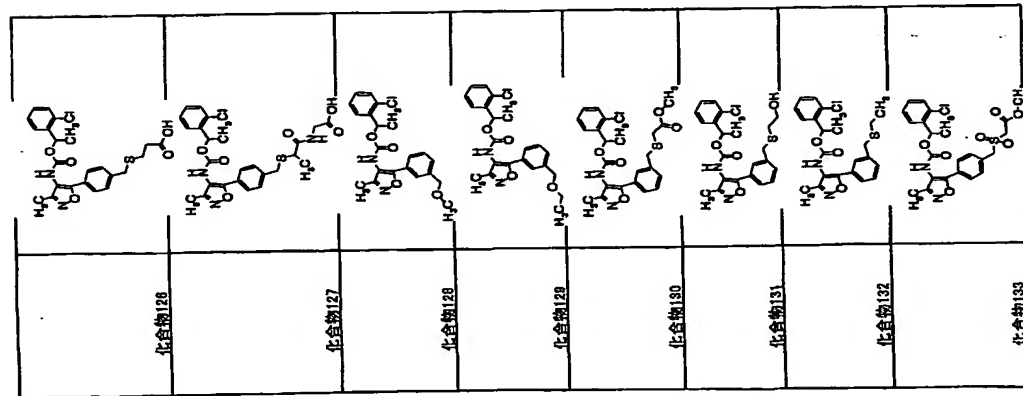


图 1 (E)

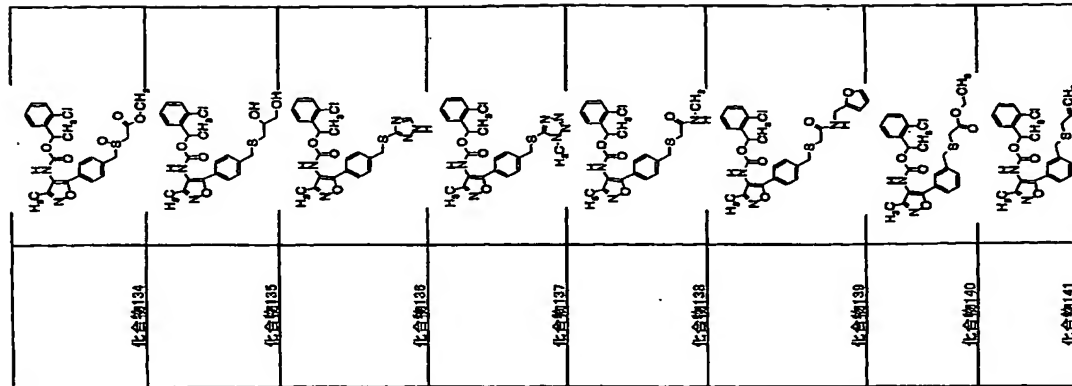


図 1 (F)

化合物142		
化合物143		
化合物144		
化合物145		
化合物146		
化合物147		
化合物148		

図 1 (G)

化合物150		
化合物151		
化合物152		
化合物153		
化合物154		
化合物155		
化合物156		





<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>1a1. C11 C07D413/12, C07D381/14, C07D275/03, C07D413/04, C07D413/10, A61K31/42</p> <p>2. A01K31/48, A61K31/435, A61K31/449, A61K31/6377, A61K31/497, A61P43/00, A61P9/10, A61P28/00, A61P29/00, A61P12/12, A61P35/04, A61P25/00</p>	<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った分野の資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>1a1. C11 C07D413/12, C07D381/14, C07D275/03, C07D413/04, C07D413/10, A61K31/42</p> <p>2. A01K31/48, A61K31/435, A61K31/449, A61K31/6377, A61K31/497, A61P43/00, A61P9/10, A61P28/00, A61P29/00, A61P12/12, A61P35/04, A61P25/00</p>	<p>最小有利な分野の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>	<p>国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)</p>	<p>C. 関連する特許の文獻</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文獻のカテゴリ</th><th>引用文獻名、及び一部の権利が放棄するときは、その関連する特許の表示</th><th>関連する特許の範囲の番号</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td><td>Pharmazie, 49 (10), 727-9, (1994)</td><td>1-10</td></tr> <tr> <td>A</td><td>WO, 98/27213, A (Medical Research Council, UK) 25. 6月. 1998 (25. 06. 98) &amp; AU, 9853285, A</td><td>11-17</td></tr> <tr> <td>A</td><td>WO, 95/13075, A (Cell Therapeutics, Inc., USA) 18. 5月. 1995 (18. 05. 95) &amp; AU, 9510907, A &amp; EP, 728003, A &amp; US, 5856331, A</td><td>11-17</td></tr> </tbody> </table>	引用文獻のカテゴリ	引用文獻名、及び一部の権利が放棄するときは、その関連する特許の表示	関連する特許の範囲の番号	A	Pharmazie, 49 (10), 727-9, (1994)	1-10	A	WO, 98/27213, A (Medical Research Council, UK) 25. 6月. 1998 (25. 06. 98) & AU, 9853285, A	11-17	A	WO, 95/13075, A (Cell Therapeutics, Inc., USA) 18. 5月. 1995 (18. 05. 95) & AU, 9510907, A & EP, 728003, A & US, 5856331, A	11-17	<p>□ C欄の表にも文獻が列挙されている。</p> <p>□ ペテントファミリーに関する別紙を参照。</p>
引用文獻のカテゴリ	引用文獻名、及び一部の権利が放棄するときは、その関連する特許の表示	関連する特許の範囲の番号															
A	Pharmazie, 49 (10), 727-9, (1994)	1-10															
A	WO, 98/27213, A (Medical Research Council, UK) 25. 6月. 1998 (25. 06. 98) & AU, 9853285, A	11-17															
A	WO, 95/13075, A (Cell Therapeutics, Inc., USA) 18. 5月. 1995 (18. 05. 95) & AU, 9510907, A & EP, 728003, A & US, 5856331, A	11-17															
<p>* 利用文獻のカテゴリ</p> <p>「A」 特許に関連のある文獻ではなく、一般技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日現在の出願または特許であるが、国際出願日以前に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に基いて特許する文獻又は他の文獻の発行日若しくは他の特許的な理由を確立するために利用する文獻 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に及ぼす文獻</p> <p>「P」 国際出願日以前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>	<p>□ 特許の権利が放棄された文獻</p> <p>「T」 国際出願日又は優先権日後に公表された文獻であって出願と矛盾するものではない、発明の原理又は発明の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特許に関連のある文獻であって、当該文獻のみで発明の理解又は発明の適用がなされ得るもの</p> <p>「Y」 特許に関連のある文獻であって、当該文獻と他の文獻との組み合わせによって発明がなされ得るもの</p> <p>「Z」 同一ペテントファミリー文獻</p>																
<p>国際調査を完了した日 09. 06. 01</p>	<p>国際調査報告の発行日 22.05.01</p>	<p>特許庁/審査官 (特許のある関係) 審査 係</p> <p>特許番号 03-3581-110 内装 3490</p>															